

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia

Fabiana Aparecida de Souza Batista

***ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DE
BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO TIPO L***

Itajubá-MG
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia

Fabiana Aparecida de Souza Batista

***ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DE
BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO TIPO L***

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências em Materiais para Engenharia.

Área de concentração: Biomateriais

Orientadora: Prof^a Ana Claudia Monteiro Carvalho, Dr^a.
Co-orientadora: Prof^a Mariza Grassi, Dr^a.

Itajubá-MG
Maio de 2009

Dedicatória

*Dedico essa dissertação aos meus pais,
Ciro e Neusa, que há muito tempo são
'Mestres' na função de pais.*

Agradecimentos

A Deus pela vida e por estar sempre ao meu lado, principalmente nos momentos mais difíceis.

A Professora Ana Claudia, pela orientação, ensinamentos, paciência, confiança e principalmente pela amizade.

A Professora Mariza, pela co-orientação, ensinamentos e amizade.

Aos Professores Paulo Waki, Júlio Navarro, Demétrio, Rossano, Ecio, Alvaro, Manoel e Rero, pelos ensinamentos.

Aos meus pais Ciro e Neusa; meus irmãos Aline, Eduardo e Gabriela; e minha sobrinha Anny, que mesmo distante durante esses 2 anos sempre me incentivaram, apoiaram e torceram por mim.

Ao Cristiano, pelo amor, carinho, paciência e companheirismo tanto nas dificuldades e nas conquistas.

As minhas amigas Lucimar, Jussara, Poliana, Daniela e Renata, que mesmo distante sempre estiveram presentes por ligações, mensagens, msn e e-mail.

Aos companheiros de casa e amigos de mestrado, Cristiano e Aldo.

Aos novos amigos que fiz em Itajubá, em especial a Célia.

As meninas da PRPPG: Maria Auta, Margarete, Sônia e Magda.

Aos funcionários do ICE, em especial a Matilde.

A todos os companheiros de mestrado.

A CAPES, pelo apoio financeiro.

Resumo

Bloqueadores de Canal de Cálcio (BCC) representam um grupo de agentes terapêuticos utilizados no tratamento de problemas cardiovasculares, incluindo hipertensão e angina. Todos esses fármacos agem como antagonistas dos canais de cálcio que são responsáveis pela ativação dos músculos cardíaco e liso vascular.

Teoricamente, várias técnicas de Relação Estrutura-Atividade (SAR) têm sido usadas para propor novas drogas.

O objetivo de presente trabalho é o estudo teórico da relação estrutura-atividade para BCC – derivados do oxadiazol-3-ona – utilizados em tratamento de doenças cardiovasculares. Estudos anteriores têm mostrado uma melhor atividade farmacológica para a série de 8-aril-8-hidroxi-5-metil-8H-[1,4] tiazino [3,4-c] [1,2,4] oxadiazol-3-ona, quando comparado ao conhecido bloqueador de entrada de cálcio tipo L Diltiazem.

Neste trabalho, utilizou-se a Metodologia dos Índices Eletrônicos (MIE) na investigação sistemática de uma série de moléculas proposta na literatura. Este estudo pretende estabelecer uma correlação entre a atividade biológica destas moléculas com sua estrutura molecular e suas propriedades eletrônicas.

Cálculos teóricos usando técnicas baseadas em métodos semi-empíricos (AM1), e Teoria do Funcional da Densidade (DFT) - BLYP e B3LYP na base 6-31G - foram realizados no intuito de obter a geometria molecular e as propriedades eletrônicas dessa classe de fármacos.

A análise das curvas eletrostáticas calculadas tornou possível a determinação da região de interesse para a aplicação da MIE. Nossos resultados indicam alguma relação entre os índices eletrônicos e atividade biológica para a classe de compostos estudados.

Abstract

Calcium Channel Blockers (CCB) represent a successful group of therapeutic agents directed against cardiovascular targets, including hypertension and angina. All these drugs act as antagonists of calcium channels that are responsible for cardiac and vascular smooth muscles activation.

Theoretically, several Structure-Activity Relationship (SAR) techniques have been used to propose new drugs.

The goal of the present work is the theoretical study of the structure-activity relationship for CCB – oxadiazol-3-one derivatives – used on cardiovascular diseases treatment. Previous studies have shown a better pharmacological activity for a series of 8-aryl-8-hydroxy-5-methyl-8H-[1,4]thiazino[3,4-c][1,2,4]oxadiazol-3-one when compared to the well-known L-type calcium entry blocker Diltiazem.

In this work, we used the Electronics Indices Methodology (EIM) in the systematic investigation of a series of molecules proposed in the literature. This study intends to establish a correlation between the biological activity of these molecules with their molecular structure and electronic properties.

Theoretical calculations using techniques based on semi-empirical methods (AM1), and Density Functional Theory (DFT) – BLYP and B3LYP in 6-31G basis – were performed in order to obtain the molecular geometry and electronic properties of this class of drugs.

The analysis of the calculated electrostatic fields made possible the determination of the region of interest for the application of the EIM. Our results indicate some relationship between electronic indexes and the biological activity for the class of compounds studied.

Sumário

Introdução	1
Referências	5
1. Métodos Quânticos para Cálculo de Estruturas Moleculares	6
1.1 Teoria Quântica	6
1.1.1 Equações de Lagrange e Hamilton	6
1.1.2 Problema de Heisenberg	8
1.1.3 Descrição de Schrödinger	9
1.1.4 Notação de Dirac	10
1.1.5 Estados Estacionários	11
1.2 A Equação de Schrödinger e Aplicações Preliminares	12
1.2.1 O Caso de N Partículas	13
1.2.2 O Teorema Variacional	14
1.3 Teoria do Orbital Molecular	15
1.3.1 Método de Hartree-Fock	16
1.3.1.1 Sistemas de Camadas Fechadas	17
1.3.1.2 Método de Hartree-Fock-Roothaan	18
1.3.2 Correlação Eletrônica	19
1.3.3 Métodos Semi-Empíricos	20
1.4 Teoria do Funcional da Densidade	21
1.4.1 Relação de Thomas-Fermi	22
1.4.2 Interpretação de Slater para o Termo de Troca	23
1.4.3 Fundamentos da Teoria do Funcional da Densidade	25
1.4.4 Equações de Kohn-Sham e Aproximações para o Funcional $E_{xc}[\mathbf{p}_-]$	25
1.4.5 O Autovalor na Equação de Kohn-Sham	26
1.5 Referências	29

2. Bloqueadores de Canal de Cálcio	30
2.1 Cálcio.....	30
2.2 Canais de Cálcio.....	31
2.3 Referências.....	35
3. Metodologia	36
3.1 Metodologia dos Índices Eletrônicos (MIE).....	36
3.2 Referências.....	38
4. Resultados e Discussões	39
4.1 Estudo das Geometrias e Propriedades Eletrônicas.....	39
4.2 Cálculo da Metodologia dos Índices Eletrônicos (MIE).....	57
4.3 Referências.....	65
5. Conclusões	66
Produção Científica	69

Introdução

Os Bloqueadores de Canal de Cálcio (BCC) são utilizados como uma das terapias de controle da hipertensão arterial humana desde meados da década de 1970. Como o próprio nome indica, esses medicamentos inibem a ação dos mecanismos reguladores de entrada dos íons Ca^{2+} nas células musculares lisas, por bloqueio competitivo. Os íons de cálcio são divididos em dois tipos de canais: (I) canais de entrada de cálcio e (II) canais de liberação de cálcio. Os canais de entrada de cálcio podem ser subdivididos em três categorias:

- (i) canais de cálcio voltagem-dependente;
- (ii) canais de cálcio operados por receptor;
- (iii) canais de cálcio capacitativos.

Os canais de cálcio voltagem-dependente se subdividem em pelo menos seis tipos, encontrados em vários tecidos: L, N, P, Q, R e T. Apenas o canal tipo L é sensível aos bloqueadores de canais de cálcio. Os BCC constituem um grupo heterogêneo de drogas, existindo, no presente momento, quatro famílias distintas: os derivados das diidropiridinas (como, por exemplo, nifedipina), dos benzotiazepínicos (como, por exemplo, diltiazem), das fenilalquilaminas (como, por exemplo, verapamil) e tetralol (mebefradil) [1].

Um conjunto de moléculas derivadas do 8-ari-8-hidroxi-5-metil-8H-[1,4]tiazino[3,4-c][1,2,4]oxadiazol-3-ona (**Figura 1**) que apresentam atividade anti-hipertensiva e estão relacionadas estruturalmente com o diltiazem (**Figura 2**), foram reunidas no estudo de um novo grupo de BCC realizado por Budriesi *et al* [2].

Neste trabalho, investigamos sistematicamente a estrutura eletrônica de 26 moléculas desse grupo de BCC [2], com o objetivo de encontrar propriedades eletrônicas com as quais a atividade biológica poderia estar correlacionada. O conjunto das 26 moléculas estudadas apresentam a estrutura molecular da Figura 1, sendo as posições X e R substituídas pelos radicais indicados na Tabela 1.

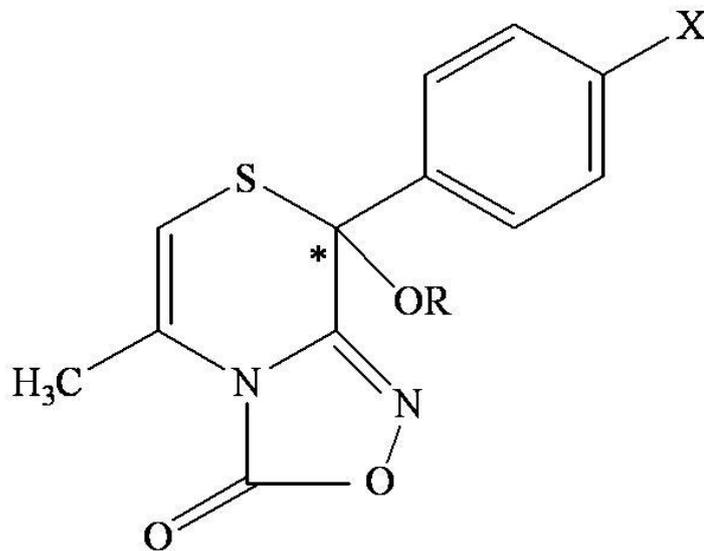


Figura 1: Estrutura molecular do 8-aryl-8-hidroxil-5-metil-8H-[1,4]tiazino[3,4-c][1,2,4]oxadiazol-3-ona.

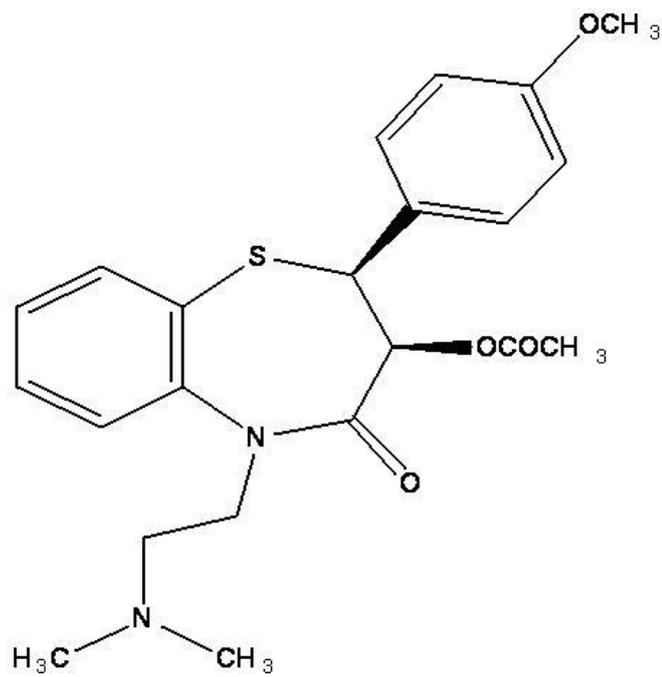


Figura 2: Estrutura molecular do Diltiazem.

Tabela 1: Moléculas derivadas do 8-*aryl*-8-hidroxi-5-metil-8H-[1,4]tiazino[3,4-*c*][1,2,4]oxadiazol-3-ona. As moléculas com a letra a possuem Bromo (Br) na posição X e as com a letra b possuem Cloro (Cl) na posição X.

Molécula	Radical X	Radical R
01a	Br	H
02a	Br	CH ₃
03a	Br	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
04a	Br	CH ₂ CH ₃
05a	Br	(CH ₂) ₂ CH ₃
06a	Br	(CH ₂) ₃ CH ₃
07a	Br	(CH ₂) ₄ CH ₃
08a	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃
09a	Br	(CH ₂) ₈ CH ₃
10a	Br	(CH ₂) ₁₁ CH ₃
11a	Br	(CH ₂) ₁₄ CH ₃
12a	Br	CH(CH ₃) ₂
13a	Br	CH ₂ CH=CH ₂
01b	Cl	H
02b	Cl	CH ₃
03b	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
04b	Cl	CH ₂ CH ₃
05b	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃
06b	Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃
07b	Cl	(CH ₂) ₄ CH ₃
08b	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃
09b	Cl	(CH ₂) ₈ CH ₃
10b	Cl	(CH ₂) ₁₁ CH ₃
11b	Cl	(CH ₂) ₁₄ CH ₃
12b	Cl	CH(CH ₃) ₂
13b	Cl	CH ₂ CH=CH ₂

Entretanto por muitos anos a estratégia adotada para a descoberta de novos fármacos consistia em utilizar uma estrutura primária, de atividade conhecida, e tentar encontrar moléculas análogas, que exibiam a atividade desejada, através de um processo exaustivo de tentativa e erro. Além de ser completamente empírico, esse processo era demorado e dispendioso. A partir da década de 80, com as diversas conquistas obtidas na área computacional e de química teórica, o desenvolvimento de novos fármacos tem seguido um processo mais racional onde a modelagem molecular exerce importante papel.

A modelagem molecular [3] consiste na visualização gráfica e na representação da geometria de uma molécula através de um conjunto de técnicas computacionais que aliam métodos de química teórica a dados experimentais. Com esses métodos teóricos pode-se avaliar e prever certas características moleculares (conformação de mínima energia e propriedades físico-químicas) que são de fundamental importância no entendimento das

correlações estrutura-atividade, que dá suporte ao desenvolvimento racional (baseado na estrutura) de novas drogas.

Seja qual for o método computacional adotado para o cálculo da geometria molecular, devemos fornecer o modelo inicial para a geometria molecular. Esse modelo inicial pode ser derivado de uma informação estrutural experimental (cristalografia de raios-X ou ressonância magnética nuclear) ou pode ser construído através de programas de modelagem molecular quando dados experimentais não são disponíveis. Devido à ausência de informações sobre a geometria desses novos fármacos, inicialmente construímos a estrutura molecular e otimizamos as suas geometrias através do programa HyperChem. Em seguida para analisar as conformações e energias envolvidas na formação das moléculas realizamos cálculos de otimização de geometria utilizando o método semi-empírico de química quântica Austin Method 1 (AM1) [4]. Este método semi-empírico usa o mesmo conjunto de aproximações do Modified Neglect Differential Overlap (MNDO), no entanto calcula melhor a repulsão entre núcleos e proporciona melhores resultados de moléculas envolvidas em processos biológicos. Para o cálculo das propriedades eletrônicas utilizamos o método Teoria do Funcional da Densidade (DFT) [5], com os funcionais BLYP e B3LYP, ambos na base 6-31G.

Na análise da correlação estrutura geométrica com atividade biológica das moléculas pertencentes ao grupo de bloqueadores de canais de cálcio, empregamos a Metodologia dos Índices Eletrônicos (MIE) [6]. A MIE foi desenvolvida inicialmente com o objetivo principal de distinguir qualitativamente os compostos, Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (HAPs) [7] entre ativos e inativos, em relação à atividade carcinogênica. Para os compostos HAPs a MIE aplicada na região molecular de maior ordem de ligação apresentou resultados de ~ 80% de acerto na predição de moléculas com ou sem atividade carcinogênica. Depois desta aplicação, a MIE foi aplicada para diversos tipos de compostos orgânicos, que hoje já somam mais de dois mil compostos analisados [7-17].

No capítulo 1 dessa dissertação apresentamos uma introdução à Teoria do Orbital Molecular e a Teoria do Funcional da Densidade, no qual se baseiam os métodos quânticos utilizados para os cálculos das estruturas moleculares e propriedades eletrônicas.

No capítulo 2 apresentamos uma descrição sucinta sobre os Bloqueadores de Canal de Cálcio e do grupo de fármacos estudados no presente trabalho.

Nos capítulos 3 e 4 apresentamos uma breve introdução sobre a Metodologia dos Índices Eletrônicos e abordamos os resultados teóricos referentes à relação estrutura-atividade, objeto central de estudo dessa dissertação. As conclusões são apresentadas no capítulo 5.

Referências

- [1] Pitt B. Diversity of calcium antagonists. *Clin Ther* 1997; 19(suppl A):3-17;
- [2] R. Budriesi, *et al*, *J. Med. Chem.*, 48, 2445 (2005);
- [3] Cohen N. C., *Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design*. Academic Press, San Diego, Califórnia, 1996;
- [4] M.S. J. Dewar, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902 (1985);
- [5] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, New Jersey: Prentice Hall (1991);
- [6] V. R. Coluci, *et al*, *Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica*, Juiz de Fora 2002. São Paulo: Ed. Livraria da Física, págs. 202-223;
- [7] Braga, R.S., Barone, P.M.V.B., Galvão, D.G., *J. Mol. Struc.*, 464, 257(1999);
- [8] Barone, P.M.V.B., Camilo Jr, A. e Galvão, D.S., *J. Mol. Struc. (THEOCHEM)*, 505, 55(2000);
- [9] Vendrame, R., Braga, R.S., Takahata, Y. e Galvão, D.S., *J. Mol. Struc. (THEOCHEM)*, 539, 253(2001);
- [10] Vendrame, R., Braga, R.S., Takahata, Y. e Galvão, D.S., *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 39, 1094(1999);
- [11] Santo, L.L.E. e Galvão, D.S., *J. Mol. Struc. (THEOCHEM)* 464, 273(1999);
- [12] Braga, R.S., Vendrame, R. e Galvão, D.S., *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* 40, 1377(2000);
- [13] Cyrillo, M. e Galvão, D.S., *J. Mol. Struc. (THEOCHEM)*, 464, 267(1999);
- [14] L. L. E. Santos, *Aplicação de Métodos Semiempíricos ao Estudo da Estrutura Eletrônica de Compostos Bioativos*, Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas, Agosto de 2001;
- [15] Vendrame, R., Coluci, V.R., Braga, R.S. e Galvão, D.S., *J. Mol. Struc. (THEOCHEM)*, 619, 195(2002);
- [16] F. Sato, *Estudo da Estrutura-Atividade das Esterilquinolinas e Tetraciclinas Através de Descritores Quânticos*, Dissertação de Mestrado, UNICAMP, Campinas, Fevereiro de 2003;
- [17] Melo, L.C., Braga, S.F. e Barone, P.M.V.B., *J. Mol. Grap. and Mod.*, 25, 912 (2007).

CAPÍTULO 1

Métodos Quânticos para Cálculo de Estruturas Moleculares

1.1 Teoria Quântica

O estudo da estrutura microscópica de moléculas e de sólidos é baseado em uma teoria chamada de teoria quântica. Essa teoria fundamenta-se em um conjunto de postulados estabelecidos e testados por meio de fatos experimentais.

A teoria quântica no estágio atual admite uma apresentação elegante e sucinta baseada no chamado Problema de Heisenberg [1,2]. Para estabelecê-la, partimos das formulações de Lagrange e Hamilton da mecânica clássica.

Do ponto de vista da teoria de moléculas e sólidos o principal resultado é a apresentação da Equação de Schrödinger.

1.1.1 Equações de Lagrange e Hamilton

Pela formulação de Lagrange o *estado* de um sistema dinâmico com um número n finito de graus de liberdade é dado, em qualquer instante do tempo, fixando-se as componentes das *coordenadas generalizadas* $q = (q_1, q_2, \dots, q_n)$ e as *velocidades generalizadas* $\dot{q} = (\dot{q}_1, \dot{q}_2, \dots, \dot{q}_n)$. A *dinâmica* do sistema é descrita por uma função do tempo $q = q(t)$, que dá a evolução das coordenadas generalizadas; as velocidades generalizadas tomam a forma $\dot{q} = dq/dt$.

A classe de funções $q = q(t)$ fisicamente admissível é determinada por uma lei dinâmica obtida usando o *funcional ação* definida por:

$$S = S[\mathbf{q}] = \int_{t_1}^{t_2} L(\mathbf{q}, \dot{\mathbf{q}}, t) dt. \quad (1.1)$$

Sendo que a função de Lagrange ou Lagrangiana L é dada por:

$$L = T - V \quad (1.2)$$

onde T é a energia cinética e V a energia potencial.

O sistema de equações

$$\dot{q} = \frac{\partial H}{\partial p}, \quad \dot{p} = -\frac{\partial H}{\partial q} \quad (1.3)$$

conhecidas como *equações canônicas de Hamilton*, onde a função de Hamilton ou hamiltoniana $H = H(q,p,t)$ é obtida pela eliminação dos \dot{q}_i ($i = 1, 2, \dots, n$) entre as relações:

$$p_i = \frac{\partial L}{\partial \dot{q}_i} \quad (1.4)$$

e

$$H = \sum_{i=1}^n p_i \dot{q}_i - L(q, \dot{q}, t) \quad (1.5)$$

As equações de Hamilton também traduzem um princípio variacional baseado no *funcional ação de variáveis canônicas*,

$$\bar{S} = \bar{S}(q, p) = \int_{t_1}^{t_2} (q \cdot p - H(q, p, t)) dt, \quad (1.6)$$

onde $q \cdot p = q_1 p_1 + q_2 p_2 + \dots + q_n p_n$. De fato as Eqs. (1.3) resultam das seguintes condições:

$$\frac{\delta \bar{S}}{\delta q} = 0, \quad \frac{\delta \bar{S}}{\delta p} = 0. \quad (1.7)$$

O princípio da ação baseada na equação (1.6) mostra assim que o funcional $\bar{S}(q, p)$ tem um extremo para o par de funções n-uplas reais $q(t)$ e $p(t)$, soluções de (1.3). O espaço definido por essas funções é chamado de *espaço de fase F*. Cada ponto no espaço de fase denota um *estado* do sistema físico na formulação de Hamilton e as funções f definidas sobre **F** são as *observáveis clássicas*. Uma expressão geral de $f(q, p)$ é:

$$f = \frac{1}{2} \sum_{i,j} \alpha_{ij} q_i q_j + \sum_{ij} \beta_{ij} q_i p_j + \frac{1}{2} \sum_{ij} \gamma_{ij} p_i p_j + \sum_i \xi_i q_i + \sum_j \eta_j p_j + \omega, \quad (1.8)$$

onde $\alpha_{ij}, \beta_{ij}, \gamma_{ij}, \xi_i, \eta_j$ e ω são constantes.

Definindo-se as constantes com n componentes $\xi = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n)$, $\eta = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n)$ e as matrizes $n \times n$, $\alpha = [\alpha_{ij}]$, $\beta = [\beta_{ij}]$, $\gamma = [\gamma_{ij}]$ com α e γ simétricas, a expansão (1.8) pode ser reescrita como:

$$f = \frac{1}{2} q \cdot \alpha \cdot q + q \cdot \beta \cdot p + \frac{1}{2} p \cdot \gamma \cdot p + \xi \cdot q + \eta \cdot p + \omega. \quad (1.9)$$

Dadas duas observáveis clássicas f e g , define-se o parêntesis de Poisson como:

$$\{f, g\} \equiv \frac{\partial f}{\partial q} \cdot \frac{\partial g}{\partial p} - \frac{\partial g}{\partial q} \cdot \frac{\partial f}{\partial p}$$

$$= \sum_i \left(\frac{\partial f}{\partial q_i} \frac{\partial g}{\partial p_i} - \frac{\partial g}{\partial q_i} \frac{\partial f}{\partial p_i} \right). \quad (1.10)$$

Usando a definição (1.10) do parêntesis de Poisson as equações canônicas de Hamilton podem ser escritas como:

$$\dot{q} = \{q, H\} \quad (1.11a)$$

$$\dot{p} = \{p, H\}; \quad (1.11b)$$

que são casos particulares da equação

$$\frac{df}{dt} = \dot{f} = \{f, H\}, \quad (1.12)$$

com f qualquer observável clássica.

1.1.2 Problema de Heisenberg

Como já foram apresentadas nas formulações Lagrangiana e Hamiltoniana da mecânica clássica é possível estabelecer o processo da quantização de um sistema físico com n graus de liberdade através da solução do *Problema de Heisenberg*, ou seja: encontrar os operadores lineares \hat{p}_j e \hat{q}_j , $j = 1, 2, \dots, n$ que atuam em um espaço de Hilbert \mathcal{H} satisfazendo as relações:

$$\{ \hat{q}_k, \hat{q}_j \} = \{ \hat{p}_k, \hat{p}_j \} = 0 \quad (1.13a)$$

$$\{ \hat{q}_k, \hat{p}_j \} = i\hbar \delta_{kj} \quad (1.13b)$$

e

$$\dot{\hat{q}}_k = \frac{i}{\hbar} [H, \hat{q}_k] \quad (1.14a)$$

$$\dot{\hat{p}}_k = \frac{i}{\hbar} [H, \hat{p}_k] \quad (1.14b)$$

onde:

$$\hat{q} = (\hat{q}_1, \hat{q}_2, \dots, \hat{q}_n) \quad (1.15)$$

$$\{ \hat{A}, \hat{B} \} = \hat{A}\hat{B} - \hat{B}\hat{A} \quad (\text{comutador}) \quad (1.16)$$

$$\hat{p} = (\hat{p}_1, \hat{p}_2, \dots, \hat{p}_n) \quad (1.17)$$

e \hbar é a constante de Planck h dividida por 2π .

A solução do *Problema de Heisenberg* foi obtida por von Neumann [3,4] e compreende em duas partes: a etapa cinética e a etapa dinâmica.

Etapa Cinética: compreende a determinação dos operadores lineares e auto-adjuntos \hat{q}_j^0 e \hat{p}_j^0 ($j = 1, 2, \dots, n$) sobre um espaço de Hilbert \mathcal{H} satisfazendo as relações:

$$[\hat{q}_j^0, \hat{q}_k^0] = [\hat{p}_j^0, \hat{p}_k^0] = 0 \quad (1.18a)$$

$$[\hat{q}_j^0, \hat{p}_k^0] = i\hbar \delta_{jk}. \quad (1.18b)$$

Etapa Dinâmica: compreende a determinação do operador hamiltoniano $H(\hat{q}_k^0, \hat{p}_k^0, t)$ auto-adjunto obtido substituindo, na expressão clássica, as variáveis canônicas q_k, p_k pelos operadores \hat{q}_k^0, \hat{p}_k^0 , respectivamente. O operador $H(\hat{q}_k^0, \hat{p}_k^0, t)$ assim construído define, pela equação

$$i\hbar \frac{\partial \hat{T}(\mathbf{q}, t_0)}{\partial t} = H(\hat{q}_k^0, \hat{p}_k^0, t) \hat{T}(\mathbf{q}, t_0) \quad \hat{T}(\mathbf{q}, t_0) = 1, \quad (1.19)$$

o operador unitário $\hat{T}(\mathbf{q}, t_0)$ com o qual obtém-se:

$$\hat{q}_k(\mathbf{q}) = \hat{T}(\mathbf{q}, t_0)^{-1} \hat{q}_k^0 \hat{T}(\mathbf{q}, t_0) \quad (1.20a)$$

$$\hat{p}_k(\mathbf{q}) = \hat{T}(\mathbf{q}, t_0)^{-1} \hat{p}_k^0 \hat{T}(\mathbf{q}, t_0) \quad (1.20b)$$

que são soluções das equações (1.13) e (1.14).

O Problema de Heisenberg pode também ser formulado para a teoria quântica de campos sendo nesse caso denominado Problema de Heisenberg e Pauli [5-7], que traduz um princípio variacional dentro da estrutura quântica. Este princípio foi enunciado por Schwinger em 1951 [8,9] e é denominado *Princípio Quântico da Ação Estacionária*.

1.1.3 Descrição de Schrödinger

A função complexa $\psi = \psi(q)$ descreve o *estado* do sistema físico na teoria quântica; a quantidade positiva definida $|\psi(\mathbf{q})|^2$ é interpretada, segundo Born, como a densidade de probabilidade para encontrar-se o sistema no ponto q , se uma medida da coordenada q for realizada.

A dinâmica do sistema exige que a função ψ tenha uma dependência temporal $\psi = \psi(q, t)$. Assim, supondo que a função $\psi(q, t_0)$ refere-se ao estado do sistema no instante t_0 , e que $\psi(q, t)$ seja obtida a partir de $\psi(q, t_0)$ pela ação do operador $\hat{T}(t_0, t)$ ou seja,

$$\psi(q, t) = \hat{T}(t_0, t) \psi(q, t_0) \quad (1.21)$$

segue de (1.19) que

$$i\hbar \frac{\partial \psi(q, t)}{\partial t} = H(q^0, \hat{p}^0, t) \psi(q, t) \quad (1.22)$$

conhecida como *equação de Schrödinger dependente do tempo*.

A equação (1.19) e a condição $\hat{T}(t_0, t_0) = 1$, podem ser combinadas na equação integral:

$$\hat{T}(t_0, t) = 1 - \frac{i}{\hbar} \int_{t_0}^t H(q^0, \hat{p}^0, t') \hat{T}(t_0, t') dt' \quad (1.23)$$

Em particular, no caso em que $H(q^0, \hat{p}^0, t)$ não depende explicitamente do tempo, $\hat{H} = H(q^0, \hat{p}^0)$, dada à condição inicial $\hat{T}(t_0, t_0) = 1$, a solução formal de (1.19) é

$$\hat{T}(t_0, t) = \exp\left[-\frac{i}{\hbar} (t - t_0) \hat{H}\right] \quad (1.24)$$

E considerando (1.21) temos:

$$\psi(q, t) = \exp\left[-\frac{i}{\hbar} (t - t_0) \hat{H}\right] \psi(q, t_0) \quad (1.25)$$

que é a solução de (1.22). Se \hat{H} tiver dependência explícita do tempo, em geral não é possível obter uma solução fechada de (1.22), devendo-se usar métodos aproximados.

1.1.4 Notação de Dirac

A função $\psi(q, t)$ é denominada *função de estado* na representação das coordenadas. Para efetuar uma medida das coordenadas é preciso preparar o sistema, ou seja, submetê-lo a ações experimentais de forma a deixá-lo com certas características bem determinadas, i.e., deixá-lo com valores definidos para alguns observáveis físicos. Designando esses observáveis por $\hat{A}_1, \hat{A}_2, \dots, \hat{A}_n = \hat{A}$ e sendo $(a'_1, a'_2, \dots, a'_n) = a'$ seus valores obtidos no processo de preparação, a notação completa para a função de estado em (1.22) deve ser:

$$i\hbar \frac{\partial \psi_{a'}(\mathbf{q}, t)}{\partial t} = H(\mathbf{q}^0, \hat{p}^0, t) \psi_{a'}(\mathbf{q}, t) \quad (1.26)$$

com $\psi_{a'}(\mathbf{q}, t)$ a amplitude de probabilidade.

A forma $\psi_{a'}(\mathbf{q}, t)$ para a função de estado é denominada de *notação de Schrödinger*. Na *notação de Dirac* usa-se o bra $\langle \mathbf{q} |$ e o ket $|\mathbf{q}\rangle$ para designar os estados, de modo que a função de estado $\psi_{a'}(\mathbf{q}, t)$ é notada por $\langle \mathbf{q} | a', t \rangle$, ou seja:

$$\psi_{a'}(\mathbf{q}, t) = \langle \mathbf{q} | a', t \rangle. \quad (1.27)$$

O estado físico caracterizado, no instante t , pelos valores $(a'_1, a'_2, \dots, a'_n) = a'$ para os observáveis $\hat{A}_1, \hat{A}_2, \dots, \hat{A}_n = \hat{A}$ é denotado pelo ket $|a'_1, a'_2, \dots, a'_n; t\rangle \equiv |a'; t\rangle$ e para cada ket $|a'; t\rangle$ há um correspondente bra $\langle a'; t|$.

A notação de Dirac [10] adquire significado preciso na estrutura matemática de espaço vetorial e seu dual. Nesta estrutura, os vetores de estado *kets* constituem o espaço vetorial H e os vetores de estado *bras* pertencem ao dual H^* . O bra-ket $\langle \mathbf{q} | \mathbf{q} \rangle$ é uma forma sesquilinear de probabilidade como indica (1.27). Desta forma, cada vetor de H é caracterizado pelo conjunto de valores obtidos para os observáveis usados na preparação do sistema ou a serem determinados num processo de medida e está em correspondência biunívoca com os vetores do espaço dual H^* .

Outro fato a observar é que dada uma amplitude de probabilidade $\langle a'; t' | a''; t'' \rangle$ qualquer variação $\delta \langle a'; t' | a''; t'' \rangle$ pode ser expressa como:

$$\delta \langle a'; t' | a''; t'' \rangle = i \langle a'; t' | \delta W | a''; t'' \rangle \quad (1.28)$$

onde δW é um operador hermitiano infinitesimal.

1.1.5 Estados Estacionários

Consideremos a equação de Schrödinger (1.26). Se \hat{H} for independente do tempo pode-se usar a separação de variáveis

$$\psi(\mathbf{q}, t) = \varphi(\mathbf{q}) \chi(t) \quad (1.29)$$

onde, por simplicidade de notação, estamos deixando de indicar o conjunto de valores a' como índice.

Seja $\hat{H}(q, \hat{p}^0)$ um operador diferencial linear em que q e $\frac{\partial}{\partial q}$, substituindo-se

(1.29) em (1.26), encontra-se que

$$\chi(q) = \exp\left[\frac{-i}{\hbar}Et\right], \quad t_0=0 \quad (1.30)$$

onde E é a constante de separação, e que $\varphi(q)$ satisfaz a equação:

$$\hat{H}\varphi(q) = H(q, \hat{p}^0)\varphi(q) = E\varphi(q) \quad (1.31)$$

conhecida como *equação de Schrödinger independente do tempo*.

A solução geral de (1.26) será então:

$$\psi(q, t) = \sum_j C_j \varphi_j(q) \exp\left[-\frac{i}{\hbar}E_j t\right] \quad (1.32)$$

onde cada parcela é chamada de *estado estacionário* do sistema.

1.2 A Equação de Schrödinger e Aplicações Preliminares

Na seção 1.1 foi apresentada a equação proposta por Schrödinger em 1926 e que descreve o comportamento microscópico da matéria no caso não relativístico, ou seja, a Eq. (1.22):

$$i\hbar \frac{\partial \psi(q, t)}{\partial t} = \hat{H}\left(q, -i\hbar \frac{\partial}{\partial q}, t\right) \psi(q, t). \quad (1.33)$$

O sistema é caracterizado pelo hamiltoniano \hat{H} e nos casos estudados em sólidos e em moléculas freqüentemente \hat{H} não depende do tempo t . Para este caso, considerando $q = r$, a solução da equação de Schrödinger (1.33) é separável em $\psi(r, t) = \varphi(r)\chi(t)$ onde $\chi(t) = \exp(-iEt/\hbar)$ e obtemos

$$\hat{H}\varphi(r) = E\varphi(r). \quad (1.34)$$

Foi Born [11] que deu a $\varphi(r)$ a interpretação de que ela está associada com a probabilidade $P(r)dr = |\varphi(r)|^2 dr$ de encontrar a partícula no elemento de volume dr localizado entre r e $r + dr$. Portanto, para estados ligados

$$\int P(r)dr = \int |\varphi(r)|^2 dr = 1. \quad (1.35)$$

A equação de Schrödinger independente do tempo (1.34) determina todas as propriedades estacionárias do sistema. Por esta razão ela é a equação central da teoria quântica de moléculas e sólidos.

1.2.1 O Caso de N Partículas

Para um sistema contendo $N > 2$ partículas indistinguíveis e sendo M o número de estados de uma partícula linearmente independentes $|a\rangle, |b\rangle, \dots, |j\rangle, |k\rangle, \dots, |m\rangle$, as bases totalmente anti-simétricas $|a^{(1)}, b^{(2)}, \dots, j^{(\mu)}, k^{(\nu)}, \dots\rangle^A$ e totalmente simétricas $|a^{(1)}, b^{(2)}, \dots, j^{(\mu)}, k^{(\nu)}, \dots\rangle^S$ são construídas, considerando os operadores de projeção:

$$\hat{A} = \frac{1}{N!} \sum_P \lambda_p \hat{P} \quad (1.36a)$$

$$\hat{S} = \frac{1}{N!} \sum_P \hat{P} \quad (1.36b)$$

chamados de anti-simetrizador e simetrizador, respectivamente.

Em (1.36) \hat{P} é o operador permutação de N elementos, a soma é sobre todas as N! permutações das N partículas e λ_p é a paridade da permutação \hat{P} .

O uso dos operadores (1.36) possibilita obter os vetores de base anti-simétricos e simétricos pelas relações:

$$\begin{aligned} |a^{(1)}, b^{(2)}, \dots, j^{(\mu)}, \dots, k^{(N)}\rangle^A &= \frac{1}{\sqrt{N!}} \sum_P \lambda_p \hat{P} \left[|a\rangle^{(1)} |b\rangle^{(2)} \dots |j\rangle^{(\mu)} \dots |k\rangle^{(N)} \right] \\ &= \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} |a\rangle^{(1)} & |b\rangle^{(1)} & \dots & |j\rangle^{(1)} & \dots & |k\rangle^{(1)} \\ |a\rangle^{(2)} & |b\rangle^{(2)} & \dots & |j\rangle^{(2)} & \dots & |k\rangle^{(2)} \\ \vdots & \vdots & & \vdots & & \vdots \\ |a\rangle^{(N)} & |b\rangle^{(N)} & \dots & |j\rangle^{(N)} & \dots & |k\rangle^{(N)} \end{vmatrix} \end{aligned} \quad (1.37)$$

onde todos os estados $|a\rangle, |b\rangle, |j\rangle, \dots, |k\rangle$ estão ocupados por uma partícula, e

$$|a^{(1)}, b^{(2)}, \dots, j^{(\mu)}, \dots, k^{(N)}\rangle^S = \frac{1}{\sqrt{N! n_a! n_b! \dots n_k!}} \sum_P \hat{P} \left[|a\rangle^{(1)} |b\rangle^{(2)} \dots |j\rangle^{(\mu)} \dots |k\rangle^{(N)} \right] \quad (1.38)$$

onde todos os estados $|a\rangle, |b\rangle, \dots, |j\rangle, \dots, |k\rangle$ são ocupados mas pode haver estados com mais de uma partícula; no fator de normalização, n_a, n_b, \dots, n_k são os números de partículas que ocupam os estados $|a\rangle, |b\rangle, \dots, |k\rangle$, respectivamente, e satisfazem a $n_a + n_b + \dots + n_k = N$.

A equação (1.37) é conhecida como *Determinante de Slater* e notado por $|\psi^{(N)}\rangle^A$, onde (N) indica que o estado se refere a N partículas.

A estrutura de espaço de Hilbert pode também ser usada para a descrição e estudo de sistemas de partículas indistinguíveis clássicas [12-14].

1.2.2 O Teorema Variacional

O sistema seguinte é o átomo de Hélio que tem dois elétrons e configura-se efetivamente como o primeiro problema onde aparece a interação elétron-elétron. Uma forma de obter solução aproximada para o problema é com a utilização do teorema variacional.

Suponha que uma certa equação cuja solução desejamos determinar possa ser obtida como condição de extremo no cálculo das variações. Especificamente: suponha que seja possível definir um funcional $S[f]$ tendo por argumento funções f pertencentes a uma classe F e que a citada equação seja equivalente à condição necessária de extremos:

$$\frac{\delta S}{\delta f} = 0. \quad (1.39)$$

Nessas condições, se considerarmos como domínio de definição de S uma classe (própria) de funções $F' \subset F$, podemos obter soluções aproximadas da equação em referência; a qualidade dessas soluções é determinada pela classe F' escolhida.

A equação de Schrödinger independente do tempo (1.31) para sistemas uni e multieletrônicos, é dedutível do cálculo das variações e, portanto, a ela pode-se aplicar o argumento da equação (1.39). A demonstração considera dois teoremas:

Teorema 1: A equação de Schrödinger é decorrente da condição de extremo do funcional

$$E[\psi] = \frac{\langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle}; \quad (1.40)$$

onde \hat{H} é o operador hamiltoniano de um sistema físico.

Existe uma função de estado $|\psi\rangle$ que minimiza esse valor médio e satisfaz a equação de Schrödinger. Portanto a eq. Schrödinger é equivalente ao teorema variacional.

Teorema 2: Qualquer que seja o estado dinâmico do sistema físico descrito por \hat{H} , o valor médio de sua energia será igual ou maior do que a energia E_0 do estado fundamental $|\psi_0\rangle$.

A utilização prática dos Teoremas 1 e 2 consistem em se determinar numa classe de funções F' dependentes de parâmetros γ cujos valores as minimizem. Como E é sempre maior (ou igual) do E_0 , quanto menor fizermos E mais nos aproximaremos da solução E_0 procurada. É importante notar que em princípio é possível obter valores γ_0 que determinem excelentes valores para E_0 mais isto não significa que $|\psi(\gamma_0)\rangle$ seja necessariamente uma boa representação de $|\psi_0\rangle$, pois $|\psi(\gamma_0)\rangle$ dependerá da classe F' de funções consideradas. Especificamente, uma solução numérica precisa não garante que a função seja autofunção de \hat{H} .

1.3 Teoria do Orbital Molecular

A teoria do orbital molecular é uma extensão das idéias de Bohr onde existe uma função de estado para cada elétron e a composição destas, forma a função de estado total dos N elétrons. Ela foi desenvolvida originalmente por Hartree, Slater, Roothaan, Löwdin e muitos outros e culminou com o prêmio Nobel conferido a Robert S. Mulliken em 1966 [15].

Seja $\varphi_i(r^\mu) = \varphi_i(x^\mu, y^\mu, z^\mu)$ o orbital molecular (O.M.) onde x^μ, y^μ, z^μ representam as coordenadas do elétron μ e i indica o estado eletrônico. A consideração do spin resulta no spin-orbital molecular (S.O.M.), definido por

$$\psi_i(q^\mu) = \varphi_i(x^\mu, y^\mu, z^\mu) \xi(S^\mu) = \varphi_i(\mu) \xi(\mu) = \varphi_i^\mu \xi^\mu, \quad (1.41)$$

onde

$$\xi(S^\mu) = \begin{cases} \alpha(\mu) \uparrow \\ \beta(\mu) \downarrow \end{cases} \quad (1.42)$$

A função de estado total do sistema de N -elétrons é construída como um produto anti-simétrico do spin-orbitais, de maneira a satisfazer o princípio de exclusão de Pauli, ou seja,

$$\phi = (N!)^{1/2} \hat{A}\{\psi_1^{(1)}, \psi_2^{(2)} \dots \psi_N^{(N)}\}, \quad (1.43)$$

onde ϕ é a função de estado total para N elétrons e \hat{A} é o operador anti-simetrizador (1.36). Em (1.43) por conveniência de notação, estamos denotando $\phi_{a,b,\dots,k}(q^1, q^2, \dots, q^N)$ por ϕ e cada estado $\psi_j(q^\mu)$ por $\psi_j^{(\mu)}$.

A função de estado tem algumas características:

- (a) Os S.O.M. são linearmente independentes,
- (b) O princípio de exclusão de Pauli é automaticamente satisfeito.

Se considerarmos um determinante formado por spin-orbitais moleculares (1.41) contendo, por exemplo, n_α funções ψ_i com $\eta(S) = \alpha$ e n_β funções ψ_i com $\eta(S) = \beta$, ($n_\alpha + n_\beta = M$), esse determinante de Slater será auto-estado de \hat{S}_z , mas não necessariamente auto-estado de \hat{S}^2 [16]. Para que a função de estado (aproximada) ϕ tenha simetrias da função de estado exata devemos ao escolher a classe de funções F' , estabelecer restrições sobre os spin-orbitais moleculares que compõem essas funções. Teremos então as funções de estado adaptadas em spin e em simetrias características do sistema molecular.

1.3.1 Método de Hartree-Fock

O método de Hartree-Fock, em estrutura eletrônica, busca uma solução aproximada para o estado fundamental de um sistema de elétrons num átomo, numa molécula ou em um sólido considerando apenas um determinante de Slater [17].

Para obter a melhor aproximação possível nessa forma monodeterminantal é preciso desenvolver um critério de escolha das funções de estado de uma partícula, i.e., dos *spin-orbitais*, que compõem o determinante de Slater. Esse critério é obtido usando o método variacional.

1.3.1.1 Sistemas de Camadas Fechadas

Seja a equação a resolver

$$\hat{H}|\psi\rangle = E|\psi\rangle. \quad (1.44)$$

Considere a classe de funções constituída pelos monodeterminantes com os spin-orbitais a determinar.

O funcional a estudar, torna-se nessa classe de funções e configuração de camada fechada [16,18].

$$E[\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_{N/2}] = 2 \sum_i h_i + \sum_{ij} (2J_{ij} - K_{ij}), \quad (1.45)$$

com a soma em (1.45) efetuada nos orbitais moleculares ocupados.

Quando cada orbital molecular φ_i é modificado por uma quantidade infinitesimal $\delta\varphi_i$, a variação na energia será:

$$\delta E = 2 \sum_i \delta h_i + \sum_{ij} (2\delta J_{ij} - \delta K_{ij}) \quad (1.46)$$

ou

$$\begin{aligned} \delta E = & 2 \sum_i \int (\delta\varphi_i^*) h \varphi_i d\mathcal{G} + \sum_{ij} \int (\delta\varphi_i^*) (2\hat{J}_j - \hat{K}_j) \varphi_i d\mathcal{G} + \int (\delta\varphi_i^*) (2\hat{J}_i - \hat{K}_i) \varphi_j d\mathcal{G} + \\ & 2 \sum_i \int \varphi_i^* h (\delta\varphi_i) d\mathcal{G} + \\ & \sum_{ij} \int \varphi_i^* (2\hat{J}_j - \hat{K}_j) (\delta\varphi_i) d\mathcal{G} + \int \varphi_i^* (2\hat{J}_i - \hat{K}_i) (\delta\varphi_j) d\mathcal{G} \dots \end{aligned} \quad (1.47)$$

Cada uma das duas expressões dentro das chaves, depois de uma soma sobre i e j , fornece o mesmo resultado.

É importante salientar que ao atuar sobre uma função φ_i , o operador \hat{F} representa um campo de $2n-1$ elétrons; isto ocorre devido ao fato que os operadores \hat{J}_i e \hat{K}_i tornam-se iguais quando operam sobre φ_i .

Como o operador \hat{F} depende dos φ_i 's, ele só é conhecido quando os φ_i 's forem determinados. Na convergência, as φ_i 's determinam F que por sua vez determina φ_i ; temos neste caso uma solução *autoconsistente* [17,18].

1.3.1.2 Método de Hartree-Fock-Roothaan

Para átomos, o problema de resolver a equação de Hartree-Fock é grandemente simplificado devido à simetria esférica [19]. No caso de moléculas a situação é mais complexa já que perdemos essa simetria.

A grande maioria dos cálculos de estrutura eletrônica é baseada na teoria de orbitais moleculares em que os φ_i 's são escritos como uma combinação linear de orbitais atômicos [18] (LCAO-MO) dados *a priori*. Temos

$$\varphi_i = \sum_p \chi_p C_{pi}, \quad (1.48)$$

onde χ_p representa o p -ésimo orbital atômico e φ_i representa o i -ésimo orbital molecular, sendo

$$\int \chi_p^* \chi_p d\mathcal{G} = 1. \quad (1.49)$$

Agora construiremos os melhores LCAO-MO's para o estado fundamental que tem uma configuração de camada fechada. O objetivo é encontrar um conjunto de coeficientes C_{pi} para que o funcional energia eletrônico alcance um mínimo.

Para determinarmos os melhores O.M.'s devemos considerar um novo problema variacional com o funcional $E[\bar{C}_1, \bar{C}_2, \dots, \bar{C}_l]$ dado por:

$$E[\bar{C}_1, \bar{C}_2, \dots, \bar{C}_l] = 2 \sum_i \bar{C}_i^+ \bar{h} \bar{C}_i + \sum_{ij} (2 \bar{C}_i^+ \bar{J}_j \bar{C}_i - \bar{C}_i^+ \bar{K}_j \bar{C}_i). \quad (1.50)$$

O operador de Fock na base matricial dos O.M.'s é conhecido como operador de Hartree-Fock-Roothaan (HFR).

$$\bar{F} = \bar{h} + \sum_j (2 \bar{J}_j - \bar{K}_j). \quad (1.51)$$

O procedimento para resolver a equação de Hartree-Fock-Roothaan é através do método iterativo chamado campo autoconsistente (*Self-Consistent Field* – SCF) [4].

Para ilustrar o procedimento, consideremos uma molécula AB, onde o orbital $1s$ do átomo A interage com orbitais $3s$ e $3p_z$ do átomo B. Consideremos a seguinte base de orbitais atômicos:

$$\begin{aligned} \chi_1 &= (1s) \rightarrow \text{centrado no átomo A;} \\ \chi_2 &= (3s) \rightarrow \text{centrado no átomo B;} \\ \chi_3 &= (3p_z) \rightarrow \text{centrado no átomo B.} \end{aligned}$$

Então os orbitais moleculares serão descritos como:

$$\varphi_i = C_{1si}(1s) + C_{3si}(3s) + C_{3pzi}(3p_z), \quad (1.52)$$

1.3.2 Correlação Eletrônica

Os métodos descritos até esse ponto (Hartree-Fock e variantes) tratam o problema de interação elétron-elétron de uma forma média, ou como uma interação autoconsistente. Cada elétron participa do potencial que dá origem ao movimento de todos os elétrons. Isto significa que não há um tratamento detalhado onde o movimento de cada elétron é correlacionado com o movimento de todos os outros.

Se a energia de correlação significa um aprimoramento além do movimento de partículas independentes então a descrição dos processos multieletrônicos necessitam de correlação. Um caso conhecido é o efeito Auger [20] em que a ionização de um elétron em camada interna (K) deixando um buraco gera um processo adicional em que um elétron de camada mais externa (L_1), decai para ocupar o buraco e a diferença de energia é suficiente para ionizar um outro elétron de camada externa (L_2). Assim, o processo (KL_1L_2) envolve dois buracos e uma partícula e não pode ser descrito pela ionização simples de um elétron. Os processos que necessitam de mais de um determinante de Slater podem igualmente ser interpretados como correlação.

O átomo de Be é conhecido por tem energias muito próximas entre os estados $1s^2 2s^2(^1S)$ e $1s^2 2p^2(^1S)$. Portanto um tratamento mais realista nesse caso pode considerar uma combinação dos dois estados. Mas o uso de uma função multiconfiguracional significa um tratamento além da função com um único determinante como Hartree-Fock, e, portanto, inclui correlação eletrônica. Esse caso com existência de degenerescência próxima, costuma-se chamar correlação estática, ao contrário do outro caso em que se inclui uma correlação dinâmica, associada ao movimento com influência recíproca dos elétrons entre si [21].

Os métodos moleculares mais tradicionais utilizam o método de Hartree-Fock como ponto de partida. É conveniente mencionar que uma solução regular da equação de Hartree-Fock pode obter até 99% da energia total exata não relativística. É de se esperar, portanto, que este seja um bom ponto de partida. A correlação é então obtida por uma superposição de configurações ou por tratamentos perturbativos.

1.3.3 Métodos Semi-Empíricos

Cálculos, utilizando as equações de Hartree-Fock-Roothaan, embora muito usados, ficam em geral limitados à classe de sistemas mais simples, pois o tempo computacional necessário cresce com M^4 , onde M é o número de funções atômicas na base [22]. Associado a isso outra dificuldade está no cálculo das integrais $\langle pq|rs \rangle$. Além das dificuldades de ordem prática, o modelo usado não considera a correlação eletrônica. Diante desses fatos, é natural procurar soluções para problemas moleculares com métodos distintos dos cálculos *a priori* de maneira a poder aplicá-los a sistemas envolvendo vários átomos. Uma dessas linhas de pesquisa é a dos métodos semi-empíricos onde todo o formalismo autoconsistente da teoria de orbitais moleculares usando a expansão em orbitais atômicos (SFC-LCAO-MO) é mantido e procura-se resolver as dificuldades inerentes ao método com a introdução de parâmetros. Devemos notar que embora nos últimos anos tenha ocorrido um grande desenvolvimento de computadores e algoritmos numéricos, os métodos semi-empíricos continuam de grande interesse sendo amplamente utilizados também em conjunto com simulações computacionais Monte Carlo e Dinâmica molecular. Há muitos métodos semi-empíricos; o primeiro a ser desenvolvido é o método de Hückel, que despreza completamente as integrais de 2 elétrons. A seguir foi desenvolvido o método de Hückel Estendido, em que alguns efeitos das interações elétron-elétron foram incluídos através de parametrizações. Podemos citar ainda o método CNDO (*Complete Neglect Differential Overlap*), INDO (*Intermediate Neglect Differential Overlap*) e NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) todos baseados nas aproximações ZDO (*Zero differential Overlap*) [23,24].

A aproximação ZDO, matematicamente, consiste em impor que:

$$\chi_p^*(r_\mu)\chi_q(r_\mu)d\mathcal{G}^\mu \equiv 0 \quad (1.53)$$

para $p \neq q$. Isso implica em:

$$S_{pq} = \int \chi_p^*(r_\mu)\chi_q(r_\mu)d\mathcal{G}^\mu = \delta_{pq}. \quad (1.54)$$

A aproximação ZDO apresenta o inconveniente de não ser invariante por uma rotação do sistema de coordenadas. Para contornar essa dificuldade, Pople *et al* [25,26] desenvolveram as propostas CNDO, INDO, NDDO e outras cujas características principais seguem abaixo (**Tabela 1.1**).

Tabela 1.1: Alguns métodos semi-empíricos e suas principais características.

MÉTODOS	CARACTERÍSTICAS
CNDO (CNDO/1, CNDO/2, CNDO/S)	<ul style="list-style-type: none"> • Despreza as integrais de troca. • Retém as integrais de 2-elétrons do tipo $(\mu\mu vv)$. • Considera uma simetria esférica para os orbitais atômicos.
INDO (INDO/1, INDO/2, INDO/S)	<ul style="list-style-type: none"> • Inclui integrais de repulsão de 1-centro entre orbitais atômicos de um mesmo átomo $(\mu\nu^A \lambda\sigma^A)$.
MINDO – modificação do INDO (MINDO/2, MINDO/2', MINDO/3)	<ul style="list-style-type: none"> • Usa um conjunto de parâmetros para avaliar as integrais de 1-centro.
NDDO	<ul style="list-style-type: none"> • Mantém as integrais de 1-centro do INDO. • Adiciona algumas integrais de 2-centros. • Inclui a direcionabilidade dos orbitais em um mesmo átomo para as integrais de repulsão.
MNDO – modificação do NDDO (AM1 e PM3)	<ul style="list-style-type: none"> • Ignora somente as integrais de sobreposição quando os orbitais atômicos estão centrados em átomos diferentes.
ZINDO (ZINDO/1, ZINDO/2, ZINDO/S)	<ul style="list-style-type: none"> • Versão do INDO parametrizado para reproduzir transições espectroscópicas no UV visível (ZINDO/S). • Inclui interação de configuração (CI) simples e dupla.

É importante destacar o método AM1 (que será utilizado nos cálculos dessa dissertação), que na verdade é uma parametrização da aproximação MNDO. Neste método foram parametrizadas as integrais para os seguintes átomos: H, B, C Si, N, O S, F, Cl, Br, I, Hg e Zn. Se compararmos com o MNDO, o método AM1 calcula melhor a repulsão entre núcleos e proporciona melhores resultados de moléculas envolvidas em processos biológicos, corrigindo a tendência do método MNDO em superestimar as forças de repulsão interatômicas a curta distância.

1.4 Teoria do Funcional da Densidade

Para um sistema de muitos elétrons, mostramos que podemos com certo grau de aproximação transformá-lo num problema solucionável como se fez na teoria de Hartree-Fock (HF), que transforma o problema de N corpos em N problemas de um corpo. A função de onda total Ψ , que depende das coordenadas dos N elétrons, é o objeto fundamental. Existe, no entanto, outra maneira de resolver o problema, em que o objeto fundamental é a densidade

eletrônica total $\rho(r)$ [27]. Ou seja, a equação de Schrödinger de N elétrons com a função de onda com $3N$ variáveis (se não considerarmos o spin) pode ser escrita como uma equação da densidade eletrônica com somente três variáveis. A solução exata foi dada por Hohenberg e Kohn [28] (HK) em 1964 e é conhecida como Teoria do Funcional da Densidade (DFT). A aplicação da Teoria do Funcional da Densidade em átomos, moléculas e sólidos vem crescendo bastante e desde a última década tem se mostrado o método mais eficiente para cálculos de propriedades eletrônicas e estruturais do estado fundamental.

1.4.1 Relação de Thomas-Fermi

Antes de discutirmos a Teoria do Funcional da Densidade, vamos fazer um breve resumo histórico, onde se nota que trabalhos anteriores foram decisivos para a formulação HK. Os primeiros trabalhos foram publicados independentemente por Thomas (1927) e Fermi (1928), originando a formulação conhecida como aproximação de Thomas-Fermi (TF), a qual descrevemos como o Funcional de Thomas-Fermi. O trabalho de Thomas foi publicado em 1927, baseado em quatro hipóteses:

- (1) correções relativísticas são desprezíveis;
- (2) no átomo há um campo efetivo dado por um potencial v , o qual depende somente da distância r dos núcleos de carga nuclear Ze , tal que

$$\begin{aligned} v &\rightarrow 0 && \text{quando} && r \rightarrow \infty \\ vr &\rightarrow Ze && \text{quando} && r \rightarrow 0; \end{aligned}$$
- (3) os elétrons estão distribuídos uniformemente num espaço de fase de dimensão seis. Cada par de elétrons ocupa um volume de h^3 , sendo h a constante de Planck;
- (4) o potencial v é por si mesmo determinado pela carga nuclear e sua distribuição eletrônica.

No modelo de Thomas-Fermi, obtém-se v e ρ via equação de Poisson

$$\nabla^2 v(r) = -4\pi e \rho(r) \tag{1.56}$$

$$\rho(r) = \frac{1}{3\pi^2} \left[\frac{2me}{\hbar^2} \right]^{\frac{3}{2}} \mathbf{1}(r) - v(R)^{\frac{3}{2}}. \tag{1.57}$$

Note que a expressão acima deve ser usada quando $v(\mathbf{r}) \geq v(\mathbf{R})$, caso contrário $\rho = 0$. Soluções numéricas para o caso de simetria esférica podem ser obtidas com relativa facilidade. Escrevendo $v(\mathbf{r})$ esférico-simétrico tal que $v(\mathbf{r}) \equiv v(r)$ definimos

$$\tilde{v}(r) = \frac{r}{Ze} \left[v(r) - v(R) \right] \quad (1.58)$$

Usando as variáveis $x = r/a$ com

$$a = \left(\frac{9\pi^2}{128Z} \right)^{\frac{1}{3}} \frac{\hbar^2}{me^2} = 0,88534Z^{-\frac{1}{3}} \frac{\hbar^2}{me^2} \quad (1.59)$$

obtemos uma equação universal, conhecida como *relação de Thomas-Fermi*

$$\frac{d^2\tilde{v}}{dx^2} = \frac{\tilde{v}^{\frac{3}{2}}}{\sqrt{x}}, \quad (1.60)$$

de forma que a condição de contorno fornece (ver hipótese (2))

$$\tilde{v}(0) = 1 \quad (1.61)$$

e para $x = R/a$, teremos $\tilde{v}(x) = 0$; além disso a partir de (1.58) obtemos:

$$\left. \frac{d\tilde{v}(r)}{dr} \right|_R = \left. \frac{v(r) - v(R)}{Ze} \right|_R + \left. \frac{rv'(r)}{Ze} \right|_R. \quad (1.62)$$

1.4.2 Interpretação de Slater para o Termo de Troca

Em 1951, Slater [29] publicou um trabalho cujo objetivo era simplificar as equações de Hartree-Fock para cristais. A complexidade nessas equações residia no tratamento do termo de *troca*, o qual foi analisado por Slater. O enfoque via Thomas-Fermi apresentava alguns problemas, como, por exemplo, a descrição deficiente das energias de coesão nos cristais e também da energia de ligação de moléculas - esta fornecia energias mais baixas para átomos isolados do que para molécula formada por eles. No método de HF, por sua vez, o cálculo do termo de *troca* era demasiadamente complexo para sistemas cristalinos.

Consideremos a equação canônica de Hartree-Fock, escrita como:

$$\hat{h}\psi_i(q_1) + \left[\sum_{k=1}^n \int \psi_k^*(q_2)\psi_k(q_2) \frac{e^2}{r_{12}} dq_2 \right] \psi_i(q_1) - \sum_{k=1}^n \left[\int \psi_k^*(q_2)\psi_i(q_2) \frac{e^2}{r_{12}} dq_2 \right] \psi_k(q_1) = \varepsilon_i \psi_i(q_1). \quad (1.63)$$

Separando a densidade de carga total ρ em ρ_\uparrow (densidade eletrônica com spin α) e ρ_\downarrow (densidade eletrônica com spin β),

$$\rho = \rho_\uparrow + \rho_\downarrow = -e \sum_{k=1}^n \psi_k^* \psi_k, \quad (1.64)$$

Slater interpreta a equação de HF da seguinte forma: a equação (1.63) para o spin-orbital ψ_i , descrevendo, por exemplo, um elétron com spin α , é a equação de Schrödinger para elétrons num campo oriundo de todos os núcleos e da distribuição de todos os elétrons ($\rho = \rho_\downarrow + \rho_\uparrow$), mas com ρ_\uparrow corrigido. Esta correção é devido à remoção da vizinhança do elétron - que está descrita por ψ_i - de uma densidade de *carga de troca* que integrada é exatamente igual a uma carga eletrônica. Essa vizinhança pode ser considerada como uma esfera de raio

$$r_0(r) = \left(\frac{3e}{4\pi\rho_\uparrow(r)} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (1.65)$$

ou seja, uma esfera que contém um elétron com spin α .

A lacuna devido à ausência de parte da densidade ρ_\uparrow em torno do elétron em questão com spin α , é conhecida como **buraco de Fermi ou buraco de troca**. A mesma análise pode ser feita para elétrons com spin β . Geralmente têm-se distribuições $\rho_\uparrow \neq \rho_\downarrow$ particularmente em sistema de camada aberta com número de spins α diferente do número de spins β . Logo os **buracos de troca** para ρ_\uparrow e ρ_\downarrow serão diferentes para $r_0 \uparrow \neq r_0 \downarrow$. Neste fato, para Slater, reside o maior problema, dado que no tratamento HF, as funções orbitais ψ_k com mesmo spin devem apresentar aproximadamente o mesmo buraco. Conseqüentemente, é providencial usar uma espécie de **buraco de troca médio** para simplificar as equações de Hartree-Fock.

Um ponto importante mencionado por Slater é a grande diferença entre o método de Hartree e o de HF. No método HF o **buraco de troca** para o elétron em q_1 move-se em torno dele, seguindo-o sempre. No caso de Hartree, a correção de carga depende somente do índice i do orbital ψ_i que pode depender de q_1, q_2, \dots . No caso atômico isso não é tão drástico, porém para o caso de um cristal, por exemplo, para um metal, a diferença é importante.

A proposta na DFT é substituir nas equações de Hartree-Fock o termo do potencial de *troca*, onde $\rho(r)$ é a densidade eletrônica local, que pode ser calculada como $\sum_i \psi_i^*(q)\psi_i(q)$.

Teremos então a equação de Hartree-Fock-Slater,

$$\hat{h}\psi_i(q_1) + \left\{ \sum_{k=1}^n \int \psi_k^*(q_2)\psi_k(q_2) \frac{e^2}{r_{12}} dq_2 - 3e^2 \left[\frac{3}{8\pi} \sum_k \psi_k^*(q_1)\psi_k(q_1) \right]^{\frac{1}{3}} \right\} \psi_i(q_1) = \varepsilon_i \psi_i(q_1); (1.66)$$

que é uma equação muito mais simples de ser utilizada comparada com (1.63).

1.4.3 Fundamentos da Teoria do Funcional da Densidade

A Teoria do Funcional da Densidade está alicerçada em dois teoremas propostos por Hohenberg e Kohn [28] que podem ser provados de uma forma simples. Consideremos um sistema com N elétrons sendo $r_i = (x_i, y_i, z_i)$ o vetor posição do i -ésimo elétron.

Teorema 1: *O potencial externo $v(\mathbf{r})$ sentido pelos elétrons é um funcional único da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$.*

Teorema 2: *A energia do estado fundamental $E_0[\rho]$ é mínima para a densidade $\rho(\mathbf{r})$ exata,*

$$E[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U} + \hat{V} | \psi \rangle. \quad (1.67)$$

1.4.4 Equações de Kohn-Sham e Aproximações para o Funcional $E_{xc}[\rho]$

Até o momento tudo que discutimos é uma teoria geral e nada falamos de forma do funcional $G[\rho]$. Em 1965, Kohn e Sham [30] foram os primeiros a apresentar uma estratégia para o cálculo de estrutura eletrônica de sistemas envolvendo muitas partículas com o uso de $E[\rho]$.

O funcional $G[\rho]$ pode ser escrito na forma

$$G[\rho] \equiv T_0[\rho] + E_{xc}[\rho]; \quad (1.68)$$

onde $T_0[\rho]$ é a energia cinética de um sistema de elétrons não interagentes com a densidade $\rho(r)$ e $E_{xc}[\rho]$ contém a energia de troca e energia de correlação de um sistema interagente com a densidade $\rho(r)$. A parte que contém a correção da energia cinética desse sistema também está nesse funcional $E_{xc}[\rho]$. Obviamente, a fórmula funcional exata para $E_{xc}[\rho]$ não é simples. Considere então o funcional de energia

$$E[\rho] = \int v(r)\rho(r)d^3r + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' + T_0[\rho] + \int \rho(r)E_{xc}(\rho(r))d^3r. \quad (1.69)$$

Escrevendo $T_0[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_i \int \psi_i^* \nabla^2 \psi_i d^3r$ e dada a densidade de carga auxiliar

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(r)|^2, \quad (1.70)$$

resolvendo a equação de Schrödinger de uma partícula obtemos

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v^{KS}[\rho]\right)\psi_i(r) = \varepsilon_i\psi_i(r) \quad (1.71)$$

ou

$$\hat{h}^{KS}\psi_i(r) = \varepsilon_i\psi_i(r) \quad (1.72)$$

onde $v^{KS}[\rho]$ é o potencial efetivo de Kohn-Sham dado por

$$v^{KS} = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} d^3r' + v_{xc}(\rho). \quad (1.73)$$

Observe que V^{KS} depende de ρ que dependerá de v^{KS} . A solução da equação (1.72) deve assim ser obtida através de um cálculo autoconsistente. A equação (1.72) é conhecida como equação de Kohn-Sham (KS) e chamaremos \hat{h}^{KS} de hamiltoniano de KS.

O desenvolvimento de novos funcionais prosseguiu e apesar dos vários funcionais propostos, essa área de pesquisa continua muito ativa. Os funcionais de trocas mais populares são os devidos a Perdew (1986) e a Becke (1988). Em relação aos funcionais de correlação, os mais importantes são os propostos por Lee, Yang e Parr (LYP).

Os funcionais podem ser híbridos (B3LYP, B3P86, etc.) e puros (BLYP, BP86, etc.), sendo que cada funcional possui uma função de base (3-21G, 6-21G, 4-31G e 6-31G). A base 6-31G, por exemplo, indica que cada função associada a um orbital de carço é expandida em 6 funções gaussianas primitivas, enquanto que as funções associadas aos orbitais de valência internos e externos apresentam 3 e 1 termos respectivamente.

1.4.5 O Autovalor na Equação de Kohn-Sham

O teorema de Hohenberg-Kohn, demonstrado na secção 1.4.3, mostra que a energia é um funcional único da densidade de carga $\rho(r)$ e fornece o estado fundamental exato do sistema. A teoria em princípio pode nos fornecer, por exemplo, de maneira exata o potencial de ionização de um sistema, que é a diferença entre a energia do estado fundamental de um átomo, molécula ou sólido e a energia do estado fundamental ionizado do sistema ionizado. Até o momento ainda não falamos do significado físico dos autovalores da equação de Kohn-Sham. Pode-se mostrar que a variação da derivada da energia total com respeito à ocupação orbital é igual ao autovalor da equação de Kohn-Sham. Esse resultado é importante para

energias de excitações que envolvem o estado fundamental de sistemas com N e $N + 1$ partículas. A prova definitiva, sem se restringir à forma do funcional E_{xc} foi feita por Janak [31]. Em sua demonstração, Janak define o funcional da energia cinética $T_0[\rho]$ como:

$$T_0[\rho] = \sum_i^N t_i \quad (1.74)$$

onde (veja eq. (1.72))

$$t_i = \int \psi_i^* \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \psi_i dr = \varepsilon_i - \int \psi_i^* (v^{KS}[\rho]) \psi_i dr. \quad (1.75)$$

Define-se em seguida a densidade de carga $\rho(r)$ em termos do número de ocupação n_i de cada orbital ψ_i ou seja,

$$\rho(r) = \sum_i n_i |\psi_i(r)|^2 \quad (1.76)$$

e considera-se n_i como um parâmetro que pode assumir valores não inteiros.

Usando a equação (1.75)

$$\frac{\partial \tilde{E}}{\partial n_i} = \varepsilon_i + \sum_j n_j \left(\frac{\partial t_i}{\partial n_i} + \int v^{KS} \frac{\partial |\psi_j|^2}{\partial n_i} dr \right). \quad (1.77)$$

Notando que $t_i = \int \psi_i^* \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \psi_i dr$ e derivando em relação a n_i , teremos,

$$\frac{\partial t_j}{\partial n_i} = \int \frac{\partial \psi_j^*}{\partial n_i} \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \psi_j dr + c.c., \quad (1.78)$$

onde c.c. é o complexo conjugado. Substituindo (1.78) na equação (1.77) teremos:

$$\frac{\partial \tilde{E}}{\partial n_i} = \varepsilon_i + \sum_j n_j \left(\int \frac{\partial \psi_j^*}{\partial n_i} \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + v^{KS} \right) \psi_j dr + c.c. \right) \quad (1.79)$$

ou seja,

$$\frac{\partial \tilde{E}}{\partial n_i} = \varepsilon_i + \sum_j \varepsilon_j n_j \frac{\partial}{\partial n_i} \int |\psi_j|^2 dr + c.c. \quad (1.80)$$

Como,

$$\frac{\partial}{\partial n_i} \int |\psi_j|^2 dr = 0, \quad (1.81)$$

pelo fato dos ψ_i serem normalizados obtém-se

$$\frac{\partial \tilde{E}}{\partial n_i} = \varepsilon_i \quad (1.82)$$

ou seja, a variação da energia total com respeito a ocupação orbital n_i é igual ao autovalor associado ao orbital ψ_i .

Um resultado interessante é obtido por Almbladh e von Barth [32]. Eles demonstraram que para qualquer sistema finito (átomos ou moléculas) o último autovalor ocupado da DFT é igual à energia de ionização exata. Os autores utilizaram o fato de que a equação efetiva de uma partícula, ou seja, a equação de Kohn-Sham fornece a densidade de carga exata do estado fundamental, cujo comportamento para $r \rightarrow \infty$ é determinado pelo último autovalor ocupado.

1.5 Referências

- [1] D. Kastter, Ann. Univ. Sarav. Scientia **4**, 206 (1956);
- [2] D. Kastter, Ann. Univ. Sarav. Scientia **5**, 186 (1956);
- [3] J. von Neumann, Math. Ann. **104**, 570 (1931);
- [4] J. von Neumann, *Mathematical Foundations of Quantum Mechanics*, Princeton Univ. Press (1955);
- [5] L. Garding e A. S. Wightmann, Proc. Nac. Acad. Sci. **40**, 622 (1954);
- [6] L. Garding e A. S. Wightmann, Proc. Nac. Acad. Sci. **40**, 617 (1954);
- [7] T. M. Rocha Filho e J. D. M. Vianna, Int. J. Theor. Phys. **26**, 951 (1987);
- [8] J. Schwinger, Phys. Rev. **82**, 914 (1951);
- [9] J. Schwinger, *Quantum Kinematics and Dynamics*, Addison Wesley Publs. Company, Inc. N. Y. (1991);
- [10] P. A. M. Dirac, *The Principles of Quantum Mechanics*, The Clarendon Press, Oxford (1947);
- [11] J. Leite Lopes, *A Estrutura Quântica da Matéria*, Editora UFRJ; Academia Brasileira de Ciências; Editora Urca, Rio de Janeiro (1992);
- [12] M. Schönberg, *Il Nuovo Cimento*, **9**, 1139 (1952);
- [13] A. Matos Neto, A. E. Santana e J. D. M. Vianna, Int. J. Theoret. Phys. **28**, 787 (1989);
- [14] A. Matos Neto e J. D. M. Vianna, Braz. J. Phys. **14**, 440 (1986);
- [15] A palestra Nobel pode ser encontrada em <http://www.nobel.se/chemistry>;
- [16] R. McWeeny e B. T. Sutcliffe, *Methods of Molecular Quantum Mechanics*, Academic Press, London – 1ª Edição Revisada (1976);
- [17] J. C. Slater, *Quantum Theory of Matter – 2ª Edição*, McGraw-Hill, New York (1968).
- [18] C. C. J. Roothaan, Rev. Mod. Phys. **23**, 69 (1951);
- [19] C. Froese-Fisher, *The Hartree-Fock Methods for Atoms*, John Wiley & Sons, New York, 1ª Edição (1977);
- [20] K. Siegbahn, C. Nordling, G. Johansson, J. Hedman, P. F. Heden, K. Hamrin, U. Gelius, T. Bergmark, L. O. Weme, R. Manne e Y. Baer, *ESCA Applied to Free Molecules* North-Holland, Amsterdam (1969);
- [21] A. C. Borin, *Métodos Multiconfiguracionais para o Estudo de Estrutura Eletrônica*, VII Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica, Juiz de Fora, Editora Livraria da física (2002);
- [22] S. Canuto, *Introdução à Teoria de Perturbação de Muitos Corpos*, I Escola Brasileira de estrutura Eletrônica, Brasília, Editora da Universidade de Brasília (1989);
- [23] R. Pariser e R. G. Parr, J. Chem. Phys. **21**, 466 (1953);
- [24] J. A. Pople, Trans. Faraday Soc. **49**, 1375 (1953);
- [25] J. A. Pople, D. P. Santry e G. A. Segal, J. Chem. Phys. **43**, S129 (1965);
- [26] J. A. Pople e D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New York (1970);
- [27] L. H. Thomas, Proc. Camb. Phil. Soc. **23**, 542 (1927); E. Fermi, Z. Physik, **48**, 73 (1928).
- [28] P. Hohenberg e W. Kohn, Phys. Rev. **136**, B864 (1964);
- [29] W. Kohn e L. Sham, Phys. Rev. **140**, A1133 (1965);
- [30] J. C. Slater, Phys. Rev. **81**, 385 (1951);
- [31] J. F. Janak, Phys. Rev. B **18**, 7165 (1978);
- [32] C. O. Almbladh e V. von Barth, Phys. Rev. B **31**, 3231 (1985).

CAPÍTULO 2

Bloqueadores de Canal de Cálcio

2.1 Cálcio

O cálcio desempenha várias e importantes funções no organismo: é mediador da ação intracelular de muitos hormônios, é indispensável para a coagulação do sangue, é essencial para a manutenção da integridade das membranas mucosas, etc. Porém, as que fundamentam o seu grande interesse do ponto de vista terapêutico, são as que estão ligadas ao desencadeamento da contração cardíaca e do músculo liso e ao acoplamento da excitação/secreção nos nervos e nos tecidos secretores.

Os íons Ca^{2+} são transportados através da membrana celular e entre outras funções regulam a contração e relaxação das células musculares. A função de regular a entrada e saída dessas substâncias está relacionada com as proteínas que se encontram distribuídas pela membrana celular. Essas proteínas pertencem a três categorias:

- Proteínas transportadoras;
- Proteínas localizadoras;
- Proteínas receptoras.

Entre as proteínas transportadoras temos as denominadas proteínas carregadoras (*carrier proteins*) as quais transportam moléculas específicas através da membrana, uma de cada vez. Há também algumas proteínas que podem participar de um processo de difusão, em que uma substância que se difunde facilmente pela membrana serve como guia para outra cujo transporte não é tão simples. O último grupo de proteínas transportadoras compreende aquelas que são utilizadas principalmente durante o transporte de íons através da membrana celular. São exemplos importantes os canais de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- [1]. Os íons de Na^+ e K^+ são transportados, por exemplo, nas células vermelhas do sangue. Os íons de Ca^{2+} são encontrados nas células musculares.

A concentração intracelular de cálcio dita o estado de contração ou relaxamento das fibras musculares lisas e o nível de trabalho cardíaco. Por isso, essas atividades são muito finamente reguladas. Nas células musculares lisas, em repouso, a concentração de cálcio fora

delas é 10.000 vezes mais elevada que dentro. Esta elevação da concentração do cálcio livre no citoplasma, tanto pode resultar de cálcio extracelular que entra nas células, como de cálcio intracelular seqüestrado no retículo endoplasmático.

Apesar deste gradiente eletroquímico transmembranar favorável, o Ca^{2+} tem a sua entrada na célula restringida, pois é mediado por canais e transportadores específicos existentes na membrana plasmática. Esta cinética do cálcio permite a ativação de diversos processos metabólicos (coagulação do sangue, manutenção das membranas celulares, adesão celular, transmissão de sinais às células nervosas, contração muscular, etc.) e a regulação de funções musculares e nervosas.

2.2 Canais de Cálcio

No caso dos íons de cálcio, temos os seguintes tipos de canais: (I) canais de entrada de cálcio e (II) canais de liberação de cálcio. Os canais de entrada de cálcio podem ser subdivididos em três categorias:

- (i) canais de cálcio voltagem-dependente, os quais são operados por despolarização (aumento da permeabilidade da membrana através da abertura do canal);
- (ii) canais de cálcio operados por receptor, que são ativados por mensageiros bioquímicos (são abertos pela ação dos neurotransmissores e outros agentes químicos);
- (iii) canais de cálcio capacitativos, os quais são operados pela depleção de estoques intracelulares [2].

Há pelo menos seis tipos de canais de cálcio voltagem-dependente encontrados em vários tecidos: L, N, P, Q, R e T. No sistema cardiovascular são encontrados dois tipos de canais: o reconhecido canal L (*Long Lasting Channel*), de longa ação da corrente elétrica produzida pela entrada de cálcio para dentro da célula; e o mais recentemente descoberto e denominado canal T (*Transient Channel*), caracterizado pela corrente elétrica transitória e de menor voltagem [3].

Os canais tipo L ativam-se por uma forte despolarização da membrana e localizam-se no músculo esquelético, no músculo cardíaco, cérebro e retina. Além disso, seu bloqueio produz o relaxamento da musculatura lisa (vasos e outros órgãos) e efeito sobre o músculo cardíaco. Os canais tipo N, P, Q e R também são ativados por uma forte despolarização e sua inativação é lenta, localizando-se nos terminais pré-sinápticos. O principal papel destes é a

liberação de neurotransmissores. Já os canais tipo T são ativados por despolarização próxima do potencial de repouso, ou seja, com baixo limiar e sua inativação é rápida. Localizam-se no sistema nervoso e também nos músculos cardíaco e liso vascular. Os bloqueadores de canais tipo T foram introduzidos, como medicamentos, com grande expectativa, mas pouco tempo depois foram retirados do mercado por causar taquicardias ventriculares multifocais potencialmente letais.

O canal L - sem dúvida o mais importante do ponto de vista clínico - foi isolado a partir do músculo cardíaco, sendo depois clonado e caracterizado na sua constituição é formado por cinco subunidades (*alfa₁*, *alfa₂*, *beta*, *gama* e *delta*). Todos os bloqueadores de canais de cálcio ligam-se à subunidade *alfa₁*. Os diferentes bloqueadores de canais de cálcio exibem diferentes comportamentos farmacológicos, dependentes do sítio onde estiverem atuando [4].

O canal L encontra-se, também, na musculatura lisa dos vasos, dos brônquios, do estômago e intestino, do aparelho genito-urinário, do útero e, ainda, no pâncreas, hipófise, supra-renais, glândulas salivares, plaquetas e tecido lacrimal.

Uma das terapias de controle da hipertensão arterial humana desde meados da década de 1970 está baseada na utilização de Bloqueadores de Canal de Cálcio (BCC). Como o próprio nome indica, esses medicamentos inibem a ação dos mecanismos reguladores de entrada dos íons Ca^{2+} nas células musculares lisa, por bloqueio competitivo com o Ca^{2+} que entra pelos canais lentos voltagem-dependentes.

Dos canais de cálcio voltagem-dependente, apenas o canal tipo L é sensível aos bloqueadores de canais de cálcio. A seletividade dos efeitos farmacológicos desses bloqueadores parece surgir, em particular, por causa da abundância dos canais L no músculo cardíaco e liso.

Os BCC constituem grupo heterogêneo de drogas, existindo, no presente, quatro famílias distintas: os derivados das diidropiridinas (como, por exemplo, nifedipina, felodipina, lacidipina e amlodipina), dos benzodiazepínicos (como, por exemplo, diltiazem), das fenilalquilaminas (como, por exemplo, verapamil) e tetralol (mebefradil) [5]. A heterogeneidade estrutural dos BCC levou à heterogeneidade funcional, principalmente em relação à potência vasodilatadora e efeitos no coração (**Tabela 2.1**).

Tabela 2.1: Efeitos farmacológicos dos bloqueadores de canais de cálcio [6]. ↓: diminuição; 0: não altera; ↑: aumenta.

	Diltiazem	Nifedipina	Verapamil
Frequência cardíaca	↓	↓	↓
Condução SA	↓↓	0	↓
Condução AV	↓	0	↓
Contratilidade cardíaca	↓	↓/0	↓↓
Ativação neurohumoral	↑	↑	↑
Vasodilatação	↑	↑↑	↑
Fluxo coronariano	↑	↑	↑

As drogas de primeira geração (diltiazem, nifedipina e verapamil), possuem efeito de 1,5 a 7 horas e são administradas a cada seis ou oito horas. Há grandes oscilações nas concentrações plasmáticas e conseqüentemente na pressão arterial e frequência cardíaca. Por outro lado, as drogas (anlodipino, sistema terapêutico gastrointestinal da nifedipina e o verapamil de liberação estendida)[6] que possuem efeito de 35 a 45 horas, permitem uma única administração diária.

Há pelo menos, três tipos de mecanismos responsáveis pela contração das células musculares lisas: *um primeiro mecanismo* entra em jogo quando há despolarização das membranas, os canais de cálcio sensíveis à voltagem abrem-se e o cálcio extracelular entra. Após o encerramento dos canais, é necessário certo tempo para que se abra de novo em resposta a novo estímulo; *um segundo mecanismo*, que se verifica sem despolarização da membrana, entra em jogo quando a contração é causada por um bloqueio; *o terceiro mecanismo* é aquele pelo qual um bloqueio ativa um receptor acoplado a um canal de cálcio abrindo a porta ao cálcio extracelular.

Os BCC são vasodilatadores de 1ª escolha no tratamento da hipertensão, além de possuírem ação antianginosa. As diidropiridinas diminuem a pressão arterial, bloqueando os canais de cálcio do tipo L nas células do músculo liso. Já o verapamil e o diltiazem diferem das diidropiridinas pela ação depressora sobre o miocárdio.

A nifedipina, derivada da diidropiridina, possui potente atividade vasodilatadora periférica e coronariana, e mínimo efeito nos vasos de capacitância, diferentemente do verapamil que apresenta mínimo ou nenhum efeito depressor direto no nó sino-atrial ou átrio-ventricular.

O diltiazem é o fármaco mais conhecido da classe das benzotiazepinas, sendo o mais importante bloqueador de canais Ca^{2+} em uso clínico para o tratamento da angina e da hipertensão.

Todos os BCC baixam a pressão arterial por reduzir a resistência periférica vascular. Eles são eficazes em reduzir tanto a pressão sistólica quanto a diastólica. Sua eficácia antianginosa é devida aos seus efeitos no suprimento e demanda de oxigênio pelo miocárdio, dilatando as artérias coronárias. Além disso, os não-dihidropiridínicos diminuem a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, e dessa forma, diminuem a demanda de oxigênio. Múltiplos estudos confirmaram as propriedades antianginosas dos BCC.

Os efeitos adversos são relativamente incomuns, entre os mais comuns podemos citar: vermelhidão, cefaléia, hipotensão e edema periférico[6,7]. Esses efeitos adversos foram detectados em 17% dos pacientes em uso de nifedipina, em 9% dos pacientes usando verapamil e em 4% daqueles usando diltiazem [6].

Embora os efeitos dos bloqueadores de canais de cálcio tenham sido extensivamente investigados nos músculos cardíaco, vasculares, respiratórios e intestinais, existem poucos estudos sobre a ação destas drogas na atividade neuromuscular.

O músculo esquelético contém canais de cálcio tipo lento, similares aos observados nos músculos cardíaco e liso, com sítios especiais de ligação para os bloqueadores de canais de cálcio. Nos músculos liso e cardíaco estes canais encontram-se situados sobre toda a membrana muscular e são muito sensíveis aos bloqueadores de canais de cálcio, enquanto que no músculo esquelético eles são menos sensíveis aos bloqueadores de canais de cálcio [8]. Devido a essas características, alguns processos fisiológicos na junção neuromuscular ou no músculo podem ser alterados por estas drogas.

Adicionalmente o fato dos bloqueadores de canais de cálcio serem capazes de penetrar nas células musculares, confere a possibilidade desses antagonistas exercerem secundariamente ações no interior da fibra muscular, particularmente no retículo sarcoplasmático. Entre essas drogas o verapamil penetra e se acumula mais rapidamente no músculo do que a nifedipina e o diltiazem, que o fazem mais lentamente [9,10].

2.3 Referências

- [1] W. A. Catterall, *Science*, **242**, 50 (1988);
- [2] M. D. Bootman, *et al*, Calcium signaling-na overview. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, v. 12, 3-10 (2001);
- [3] Dollery C. Clinical pharmacology of calcium antagonists. *Am J Hypertens*, 4(suppl):88S-95S (1991);
- [4] Bean BP. Pharmacology of calcium channels in cardiac muscle, vascular muscle, and neurons. *Am J Hypertens*, 4(suppl):406S-411S (1991);
- [5] Pitt B. Diversity of calcium antagonists. *Clin Ther*, 19(suppl A):3-17 (1997);
- [6] Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Amer J Med*, 116, 35-43 (2004);
- [7] Berkels R, Taubert D, Rosenkranz A, Rösen R. Vascular protective effects of dihydropyridine calcium antagonists. *Pharmacology*, 69, 171-6 (2003);
- [8] Nayler WG. Tissue-selectivity. In: Nayler WG. *Calcium antagonists*, 2nd . London: Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 113-29 (1989);
- [9] Fairhurst AS, Thayer SA, Colker JE, Beatty DA. A calcium antagonist drug binding site in skeletal muscle sarcoplasmic reticulum: evidence for a calcium channel. *Life Sci*, 32:1331-1339 (1983);
- [10] Pang DC, Sperelakis N. Nifedipine, diltiazem and verapamil uptakes into cardiac and smooth muscles. *Eur J Pharmacol*, 87:199-207 (1983).

Metodologia

3.1 Metodologia dos Índices Eletrônicos (MIE)

A MIE foi desenvolvida inicialmente com o objetivo principal de distinguir qualitativamente os compostos, Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (HAPs) [1] entre ativos e inativos, em relação à atividade carcinogênica. Para os compostos HAPs a MIE aplicada na região molecular de maior ordem de ligação apresentou resultados de ~ 80% de acerto na predição de moléculas com ou sem atividade carcinogênica. Depois desta aplicação, a MIE foi aplicada para diversos tipos de compostos orgânicos, que hoje já somam mais de dois mil compostos analisados [2-11].

Essa metodologia está baseada nos conceitos da densidade de estados local e total, e em valores críticos para a diferença de energia eletrônica entre os orbitais moleculares de fronteira. O conceito correlato da densidade local de estados (LDOS) é a DOS calculada sobre uma região molecular específica. A LDOS é introduzida para descrever a distribuição espacial de estados específicos sobre determinadas regiões moleculares.

A densidade local de estados é a soma dos quadrados dos coeficientes dos orbitais previamente escolhidos. Para hamiltonianos baseados na aproximação da combinação linear dos orbitais atômicos (LCAO) e envolvendo vários orbitais ou regiões moleculares a LDOS é obtida somando-se as contribuições dos orbitais atômicos:

$$LDOS(E_i) = 2 \sum_{m=n_i}^{n_f} |C_{mi}|^2 \quad (3.1)$$

onde:

- E_i é a energia do orbital molecular;
- o fator 2 vem do princípio de exclusão de Pauli (máximo de 2 elétrons por nível eletrônico);
- n_i e n_f são os sítios atômicos iniciais e finais respectivamente;
- C_{mi} é a contribuição do i -ésimo orbital atômico no m -ésimo sítio.

A MIE utiliza somente dois parâmetros. O primeiro parâmetro denominado η (eta) está relacionado com a diferença dos valores das LDOS, entre dois estados de fronteira que podem

ser os dois últimos orbitais ocupados HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e HOMO-1 ou os dois primeiros desocupados LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) e LUMO+1:

$$\eta = 2 \sum_{m=n_i}^{n_f} \left(|C_{m\text{nível1}}|^2 - |C_{m\text{nível2}}|^2 \right) \quad (3.2)$$

Para os dois últimos orbitais ocupados a equação acima se resume em

$$\eta H = LDOS \left(\epsilon_{HOMO} \right) - LDOS \left(\epsilon_{HOMO-1} \right) \quad (3.3)$$

Já para os dois primeiros orbitais desocupados ela se resume em

$$\eta L = LDOS \left(\epsilon_{LUMO+1} \right) - LDOS \left(\epsilon_{LUMO} \right) \quad (3.4)$$

O segundo parâmetro da MIE, denominado Δ (delta), é definido como a diferença de energia entre dois níveis moleculares. A fórmula geral é dada pela equação abaixo:

$$\Delta = E_{\text{nível2}} - E_{\text{nível1}} \quad (3.5)$$

Para os dois últimos orbitais ocupados a equação acima se resume em

$$\Delta H = E_{HOMO} - E_{HOMO-1} \quad (3.6)$$

Já para os dois primeiros orbitais desocupados ela se resume em

$$\Delta L = E_{LUMO+1} - E_{LUMO} \quad (3.7)$$

Ambos os parâmetros utilizados pela MIE, permitem uma fácil identificação dos padrões correlacionados com a atividade biológica. Em resumo, o índice η pode ser encontrado através da LDOS de uma busca sistemática sobre as várias regiões moleculares, ou através das regiões mais relevantes do ponto de vista químico ou biológico; e o índice Δ é o mais simples, sendo a diferença direta entre os orbitais de fronteira.

3.2 Referências

- [1] Braga, R.S., Barone, P.M.V.B., Galvão, D.G., J. Mol. Struc., 464, 257(1999);
- [2] Barone, P.M.V.B., Camilo Jr, A. e Galvão, D.S., J. Mol. Struc. (THEOCHEM), 505, 55(2000);
- [3] Vendrame, R., Braga, R.S., Takahata, Y. e Galvão, D.S., J. Mol. Struc. (THEOCHEM), 539, 253(2001);
- [4] Vendrame, R., Braga, R.S., Takahata, Y. e Galvão, D.S., J. Chem. Inf. Comp. Sci., 39, 1094(1999);
- [5] Santo, L.L.E. e Galvão, D.S., J. Mol. Struc. (THEOCHEM) 464, 273(1999);
- [6] Braga, R.S., Vendrame, R. e Galvão, D.S., J. Chem. Inf. Comp. Sci. 40, 1377(2000);
- [7] Cyrillo, M. e Galvão, D.S., J. Mol. Struc. (THEOCHEM), 464, 267(1999);
- [8] L. L. E. Santos, *Aplicação de Métodos Semiempíricos ao Estudo da Estrutura Eletrônica de Compostos Bioativos*, Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas, Agosto de 2001;
- [9] Vendrame, R., Coluci, V.R., Braga, R.S. e Galvão, D.S., J. Mol. Struc. (THEOCHEM), 619, 195(2002);
- [10] F. Sato, *Estudo da Estrutura-Atividade das Esterilquinolinas e Tetraciclina Através de Descritores Quânticos*, Dissertação de Mestrado, UNICAMP, Campinas, Fevereiro de 2003;
- [11] Melo, L.C., Braga, S.F. e Barone, P.M.V.B., J. Mol. Grap. and Mod., 25, 912 (2007).

Resultados e Discussões

4.1 Estudo das Geometrias e Propriedades Eletrônicas

Um conjunto de moléculas (**Tabela 4.1**) derivadas do 8-aryl-8-hidroxi-5-metil-8H-[1,4] tiazino [3,4-c] [1,2,4] oxadiazol-3-ona (**Figura 4.1**) que apresentam atividade anti-hipertensiva e estão relacionadas estruturalmente com o diltiazem (**Figura 4.2**) foram reunidas, sintetizadas e testadas “in vitro” no estudo de um novo grupo de BCC realizado por Budriesi *et al* [1]. A análise dos dados biológicos revela claramente que a maior parte delas apresenta melhor atividade do que o diltiazem. Como estas moléculas têm uma correlação com o diltiazem, a hipótese é que elas podem atuar como bloqueadores de canais de cálcio tipo L no lugar do mesmo. Com esse mesmo conjunto de moléculas realizamos um estudo da relação estrutura-atividade, baseado em suas propriedades eletrônicas e na Metodologia dos Índices Eletrônicos (MIE).

No estudo realizado por Budriesi [1] a atividade biológica é determinada pelo índice EC_{50} . O índice EC_{50} (representa a concentração efetiva de 50%) é a concentração do bloqueador (o “agonista” é a molécula ligante que se associa ao receptor na membrana celular neste caso o canal de cálcio, para produzir determinada resposta biológica neste caso, o bloqueio) que produz efeito equivalente a 50% do seu máximo efeito possível. Enfim, o máximo efeito possível é o bloqueio de todos os canais de cálcio. Para a análise da relação estrutura-atividade consideramos as moléculas ativas aquelas que possuem o valor do EC_{50} menor que o diltiazem ($EC_{50} = 0,79 \mu\text{M}$), e as inativas as que possuem o valor do EC_{50} igual ou maior que o diltiazem como pode ser vista na Tabela 4.1.

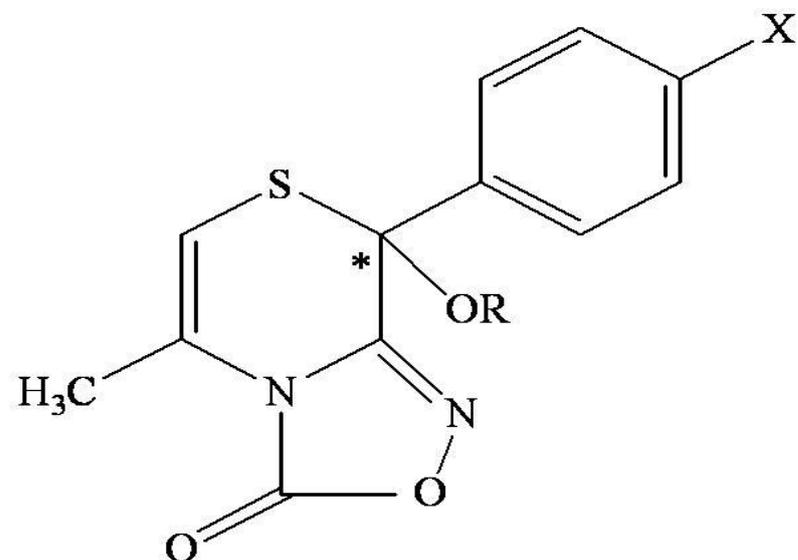


Figura 4.1: Estrutura molecular do 8-aryl-8-hidroxi-5-metil-8H-[1,4] tiazino [3,4-c] [1,2,4] oxadiazol-3-ona.

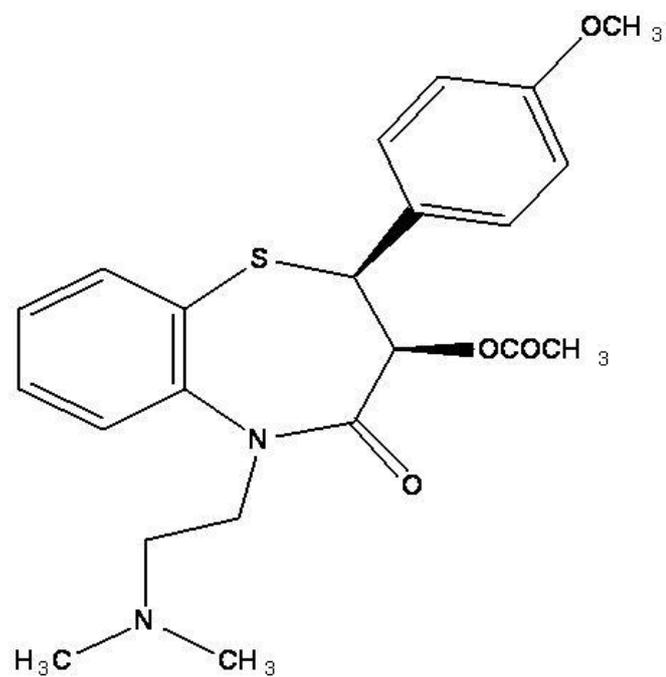


Figura 4.2: Estrutura molecular do Diltiazem.

Tabela 4.1: Moléculas derivadas do 8-aryl-8-hidroxi-5-metil-8H-[1,4]tiazino[3,4-c][1,2,4]oxadiazol-3-ona. As moléculas escritas em azul são ativas, as em vermelho são inativas e as em preto não consta sua atividade.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM)
01a	Br	H	0.32
02a	Br	CH ₃	
03a	Br	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0.31
04a	Br	CH ₂ CH ₃	0.04
05a	Br	(CH ₂) ₂ CH ₃	0.41
06a	Br	(CH ₂) ₃ CH ₃	1.02
07a	Br	(CH ₂) ₄ CH ₃	
08a	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	0.83
09a	Br	(CH ₂) ₈ CH ₃	0.35
10a	Br	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	0.13
11a	Br	(CH ₂) ₁₄ CH ₃	0.42
12a	Br	CH(CH ₃) ₂	0.27
13a	Br	CH ₂ CH=CH ₂	0.55
01b	Cl	H	0.80
02b	Cl	CH ₃	1.54
03b	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0.56
04b	Cl	CH ₂ CH ₃	0.27
05b	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃	0.89
06b	Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃	1.85
07b	Cl	(CH ₂) ₄ CH ₃	
08b	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	0.64
09b	Cl	(CH ₂) ₈ CH ₃	0.79
10b	Cl	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	0.87
11b	Cl	(CH ₂) ₁₄ CH ₃	1.13
12b	Cl	CH(CH ₃) ₂	0.22
13b	Cl	CH ₂ CH=CH ₂	0.37

Como para este novo conjunto de moléculas não foram encontrados dados experimentais sobre suas geometrias, tornou-se necessário calcular suas geometrias de equilíbrio para realizarmos o estudo desejado.

Para os cálculos de otimização de geometria, utilizamos inicialmente o programa comercial HyperChem que possui uma interface gráfica adequada para estudos preliminares e para a construção de moléculas que apresentam grandes cadeias laterais, como é o caso dos fármacos estudados. Utilizou-se o método semi-empírico AM1 para esta otimização preliminar. Em seguida, com o programa Gaussian, recalculamos a geometria de equilíbrio das moléculas, utilizando o método semi-empírico AM1 e o método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), B3LYP/6-31g (d,p). Após a obtenção do mínimo global, realizamos cálculos para a energia utilizando o método semi-empírico AM1 e o método DFT BYLP/6-31g (d,p).

Ao calcularmos a geometria de equilíbrio destas estruturas, estávamos conscientes da não planaridade e do grande número de graus de liberdade da cadeia lateral R. Sendo assim, sabíamos que, dependendo da geometria inicial poderíamos gerar diferentes configurações para os ângulos de ligação e diedros cuja energia não corresponderia ao mínimo global de energia. Tomamos, então, o cuidado em gerar todas as moléculas a partir de uma única geometria: molécula 01a. Calculamos a geometria de equilíbrio da 01a através do método AM1. Para as moléculas 02a a 13a, modificamos a cadeia lateral R - sendo que, na maioria das moléculas, apenas acrescentamos grupos CH₂ ao radical - e a cada nova molécula recalculamos a geometria de equilíbrio. Esse procedimento acelerou o processo de convergência para moléculas com cadeias laterais extensas. Todo esse procedimento foi realizado com a posição X ocupada pelo bromo (Br). Para as moléculas 01b a 13b assumimos as geometrias obtidas anteriormente - agora a posição X ocupada pelo cloro (Cl) - o que acelerou o processo de obtenção da geometria de equilíbrio. O tempo de máquina gasto para a realização dos cálculos de todas as moléculas foi de aproximadamente 1 hora e 15 minutos.

Para cálculos de otimização de geometria via funcional B3LYP, assumimos como geometria inicial os resultados obtidos via método semi-empírico AM1. O tempo gasto para calcular cada molécula permaneceu no intervalo entre 1 hora a 2 dias. A única dificuldade que tivemos em relação a essas otimizações de geometria ocorreu para as moléculas 11a e 13b: elas não convergiram quando utilizamos o funcional B3LYP. Fez-se necessário uma busca conformacional “manual” da configuração de equilíbrio das cadeias laterais. Em outras palavras, assumimos a geometria não convergida dessas moléculas e introduzimos uma cadeia lateral R igual à da geometria de uma molécula mais próxima, que havia convergido.

Além da busca conformacional detalhada das moléculas indicadas na Tabela 4.1, realizamos cálculos de frequência para todas as moléculas, pois a literatura não nos forneceu dados de cristalografia. Assim, temos a certeza que elas se encontravam no mínimo global de energia. Para realização desses cálculos de frequência utilizamos os mesmos métodos usados para os cálculos de otimização de geometria. Após termos realizado esses cálculos, comparamos os comprimentos de ligação de nossos resultados teóricos com um banco de dados: o NIST [2] - nesse banco de dados pesquisamos moléculas estruturalmente iguais a região que apresentava um anel contendo Enxofre (S) e um anel contendo Nitrogênio (N) e Oxigênio (O). Encontramos valores de comprimentos de ligação para moléculas análogas as regiões dos fármacos estudados (**Tabela 4.2**). A boa concordância entre os valores experimentais tabelados no NIST e os teóricos calculados nesse trabalho demonstraram a confiabilidade dos resultados das geometrias obtidas.

Tabela 4.2: Valor do comprimento de ligação experimental e teórico calculado nessa dissertação de algumas ligações. Δ : diferença entre os valores teóricos e experimentais.

Ligação	Comprimento de Ligação (Å)				
	Experimental ^[2]	AM1	Δ AM1	B3LYP	Δ B3LYP
C – H	1,10	1,10	0,00	1,08	-0,02
C = C	1,36	1,36	0,00	1,34	-0,02
C – C	1,48	1,51	0,03	1,51	0,03
S – C	1,81	1,74	-0,07	1,81	0,00
N – C	1,40	1,42	0,02	1,40	0,00
N = C	1,29	1,34	0,05	1,30	0,01
N – O	1,40	1,34	-0,06	1,42	0,02
O – C	1,37	1,42	0,05	1,37	0,00
O = C	1,20	1,22	0,02	1,20	0,00

Comparando os resultados do cálculo AM1 e B3LYP, podemos concluir que a geometria obtida com o B3LYP é um pouco mais próxima da geometria experimental encontrada no banco de dados.

Uma das propriedades eletrônicas utilizada para o estudo da relação estrutural-atividade é o momento de dipolo, já que este serve como indicativa da distribuição das cargas na molécula. Iniciamos nosso estudo analisando os resultados para os momentos de dipolo das moléculas e tentamos correlacionar com a atividade biológica (ativa ou inativa). Em nossos estudos verificamos não haver correlação entre a atividade (ou inatividade) e essa propriedade eletrônica (**Tabela 4.3**).

Tabela 4.3: Sumário dos resultados com os cálculos AM1 e B3LYP, mostrando os valores de momento de dipolo.

Molécula	Momento Dipolo (Debye)	
	AM1/BLYP	B3LYP/BLYP
01a	3.20	3.13
02a	3.26	3.41
03a	3.44	3.72
04a	3.72	3.63
05a	3.91	4.14
06a	3.72	3.70
07a	3.94	4.17
08a	3.07	3.65
09a	3.06	3.28
10a	3.87	4.11
11a	3.04	3.66
12a	3.33	3.52
13a	3.14	3.38
01b	3.21	3.17
02b	3.27	3.45
03b	3.45	3.76
04b	3.74	3.68
05b	3.89	4.02
06b	3.73	3.76
07b	3.91	4.05
08b	3.09	3.69
09b	3.08	3.76
10b	3.84	3.90
11b	3.05	3.74
12b	3.34	3.56
13b	3.15	3.44

Outra análise feita neste trabalho foi a relação entre o potencial eletrostático e a atividade biológica. Segundo resultados anteriores [3] a densidade de carga em determinados sítios está aparentemente relacionada com a atividade biológica. Como nossas moléculas não são planares, poderíamos encontrar mudanças na distribuição das cargas em várias regiões. Vale lembrar também que a diferença na atividade biológica dos fármacos se resume nas modificações das cadeias laterais (R). Logo, poderíamos considerar que as modificações mais significativas na distribuição das cargas estariam próximas a essa região das moléculas. Nossa análise mostrou que, como em outros estudos [4], as modificações ocorrem na região da molécula que é comum para todos os fármacos, ou seja, que as mudanças nas propriedades eletrônicas restringem-se a uma dada região da molécula que não se refere às novas cadeias laterais adicionadas. Portanto, não nos preocupamos em analisar as curvas de potencial eletrostático nas cadeias laterais mesmo sabendo que a atividade muda devido a elas. A

análise das curvas de potencial eletrostático calculadas via métodos baseados nas teorias HF e DFT, mostrou que as mudanças mais representativas acontecem em relação aos sítios localizados próximo aos átomos 1 (enxofre – S1), 18 (oxigênio – O18) e 19 (nitrogênio – N19) (**Figura 4.3**). Com base nesse estudo, passamos a considerar os dois anéis onde localizam-se esses átomos como o “corpo da molécula”. Utilizando o programa GaussView 4.1 – o qual apresenta a opção de “cortar” as superfícies de potencial eletrostático (3D) em vários planos perpendiculares à direção z – fizemos um único “corte” perpendicular ao plano z. Tomamos como referência o plano formado pelos átomos 16, 18 e 19 e o denominamos plano $z = 0$. Verificamos que há uma maior modificação na distribuição das cargas nessa região quando alteramos a estrutura da cadeia lateral R (**Figuras 4.4 – 4.8**).

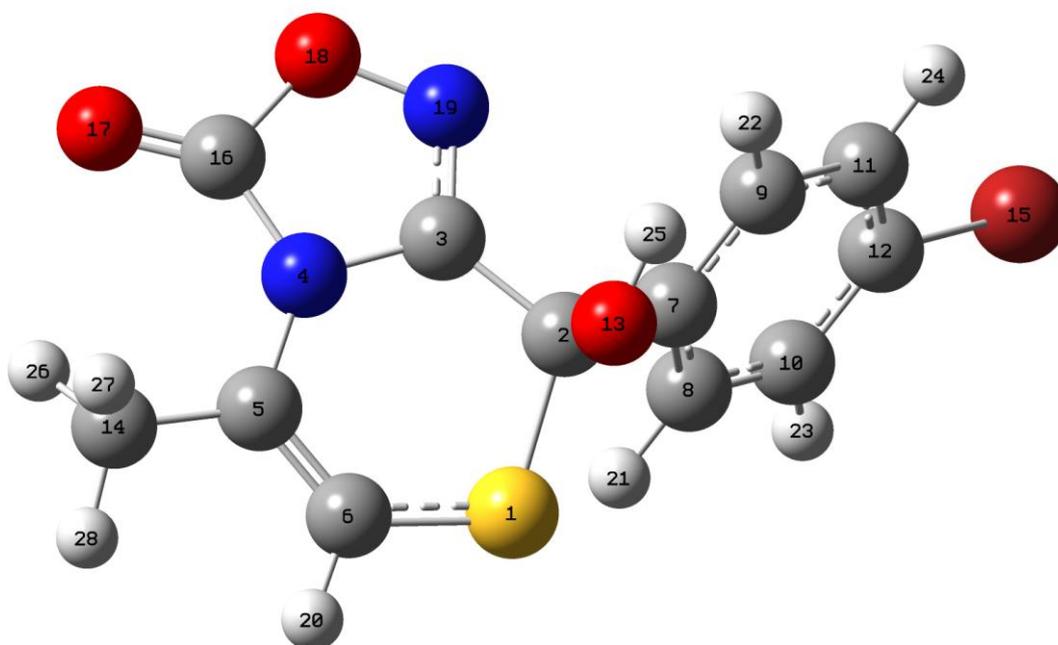


Figura 4.3: Estrutura molecular da molécula 01a. O átomo 1 corresponde ao átomo de enxofre (S); o 18, ao átomo de oxigênio (O); e o 19, ao átomo de nitrogênio (N).

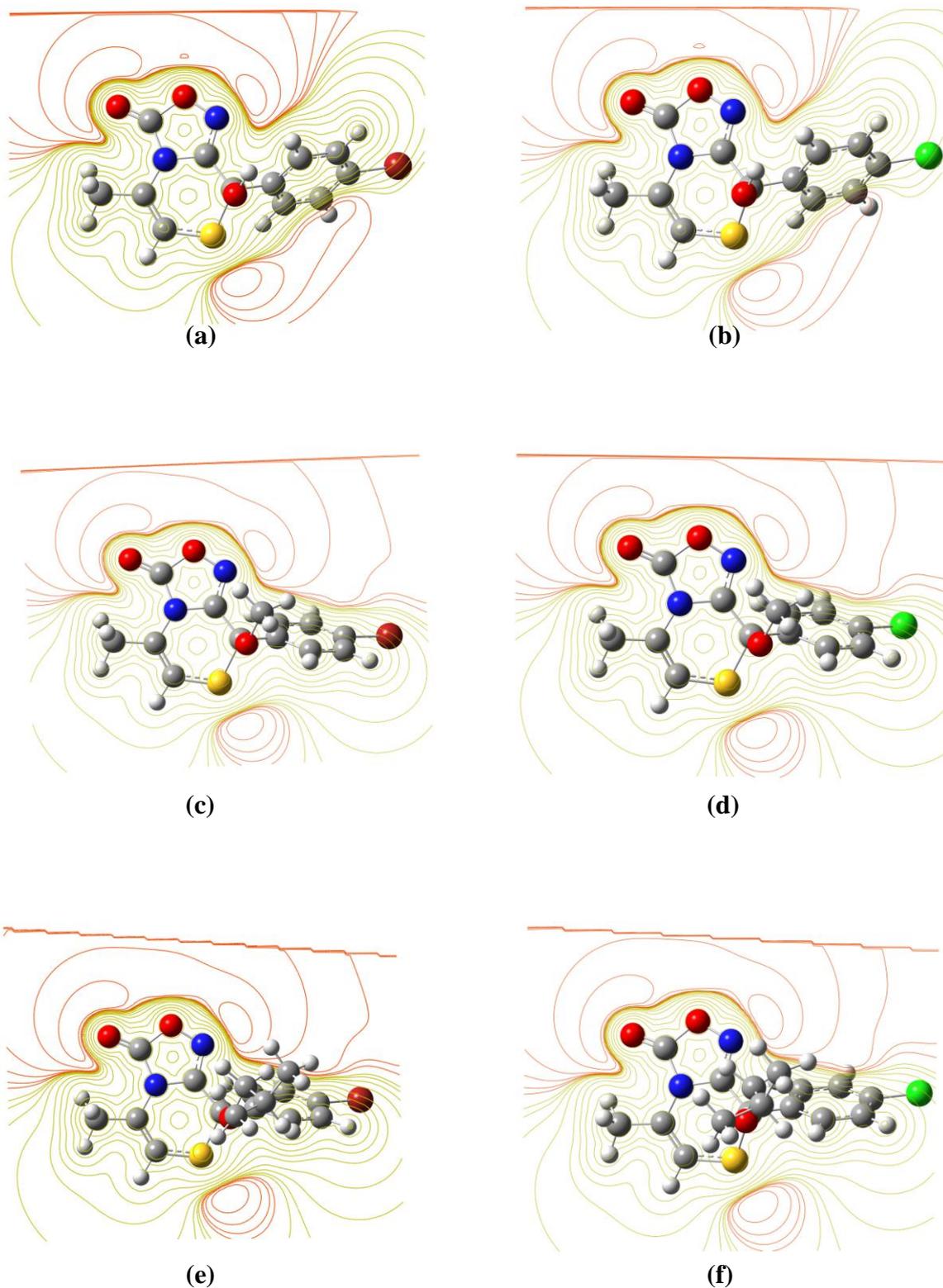


Figura 4.4: Curvas do potencial eletrostático para as moléculas 01a (a), 01b (b), 02a (c), 02b (d), 03a (e) e 03b (f). Observe que a alteração do átomo na posição X=Br para X=Cl, não alterou qualitativamente em nada na concentração de carga das moléculas que possuem a mesma cadeia lateral R, independentemente da atividade biológica. O potencial mostrado na figura corresponde ao corte no plano $z = 0$. Esse foi definido a partir do plano formado pelos átomos 16, 18 e 19.

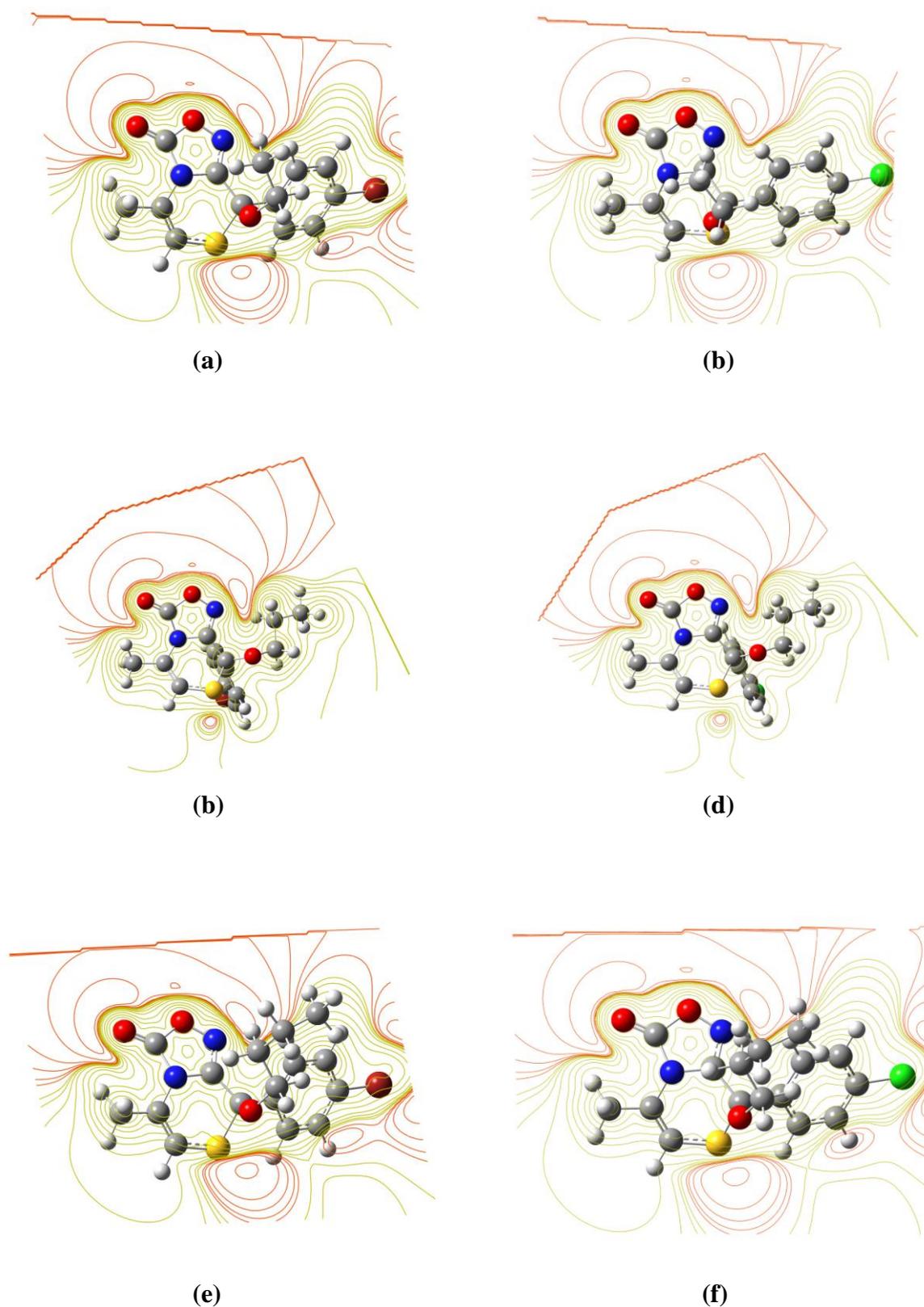


Figura 4.5: Curvas do potencial eletrostático para as moléculas 04a (a), 04b (b), 05a (c), 05b (d), 06a (e) e 06b (f). Observe que a alteração do átomo na posição X=Br para X=Cl, não alterou qualitativamente em nada na concentração de carga das moléculas que possuem a mesma cadeia lateral R, independentemente da atividade biológica. O potencial mostrado na figura corresponde ao corte no plano $z = 0$. Esse foi definido a partir do plano formado pelos átomos 16, 18 e 19.

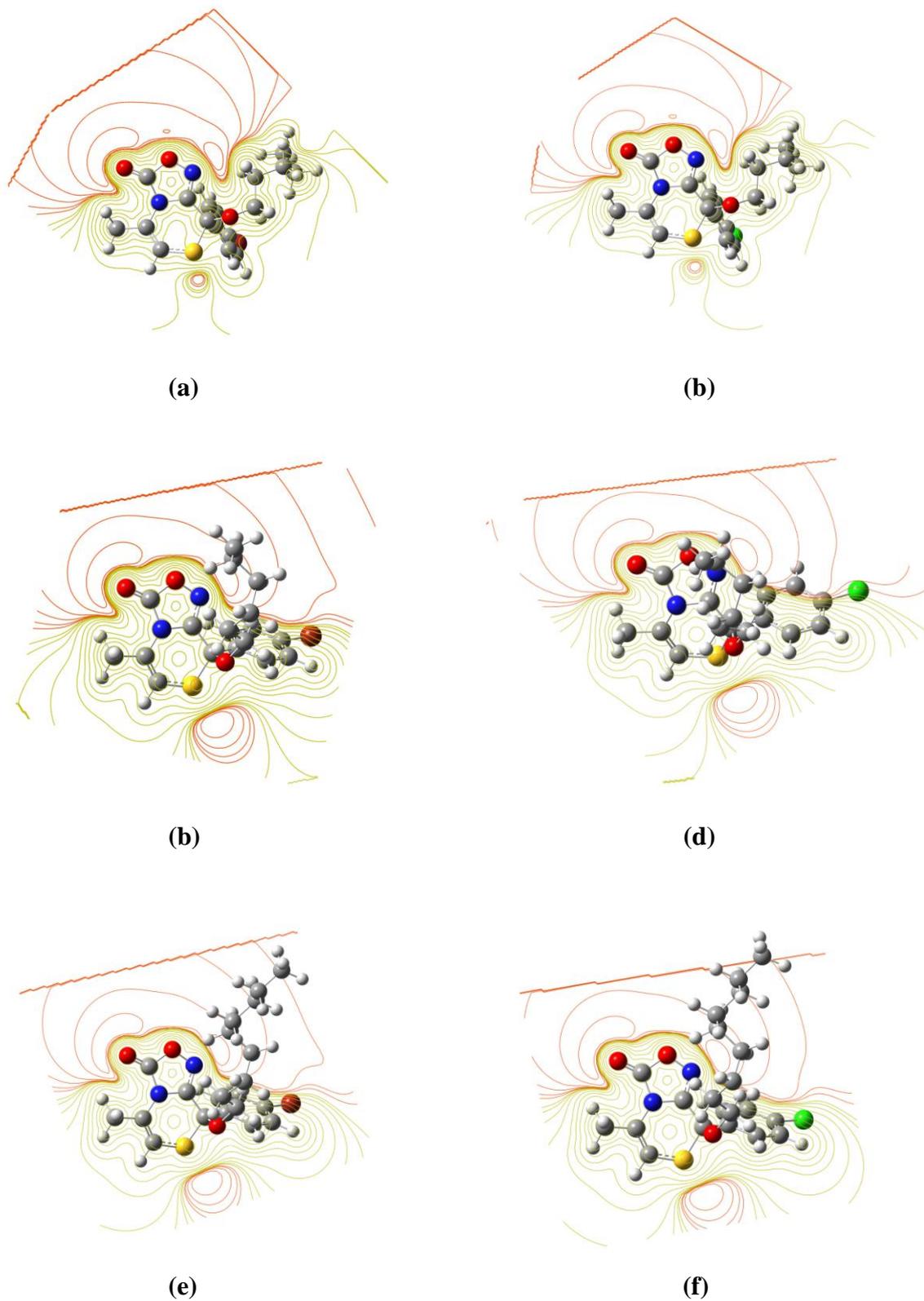


Figura 4.6: Curvas do potencial eletrostático para as moléculas 07a (a), 07b (b), 08a (c), 08b (d), 09a (e) e 09b (f). Observe que a alteração do átomo na posição X=Br para X=Cl, não alterou qualitativamente em nada na concentração de carga das moléculas que possuem a mesma cadeia lateral R, independentemente da atividade biológica. O potencial mostrado na figura corresponde ao corte no plano $z = 0$. Esse foi definido a partir do plano formado pelos átomos 16, 18 e 19.

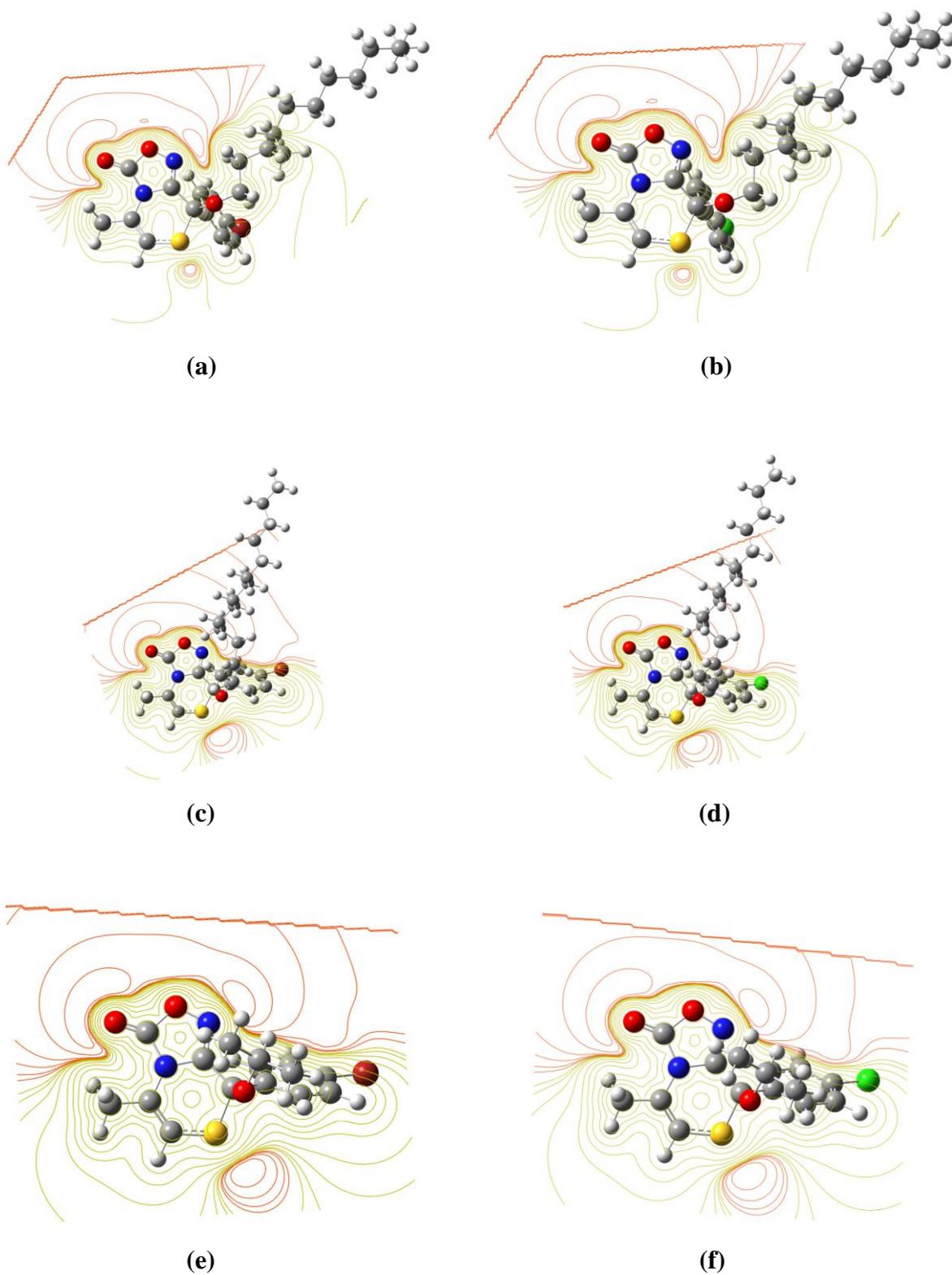


Figura 4.7: Curvas do potencial eletrostático para as moléculas 10a (a), 10b (b), 11a (c), 11b (d), 12a (e) e 12b (f). Observe que a alteração do átomo na posição X=Br para X=Cl, não alterou qualitativamente em nada na concentração de carga das moléculas que possuem a mesma cadeia lateral R, independentemente da atividade biológica. O potencial mostrado na figura corresponde ao corte no plano $z = 0$. Esse foi definido a partir do plano formado pelos átomos 16, 18 e 19.

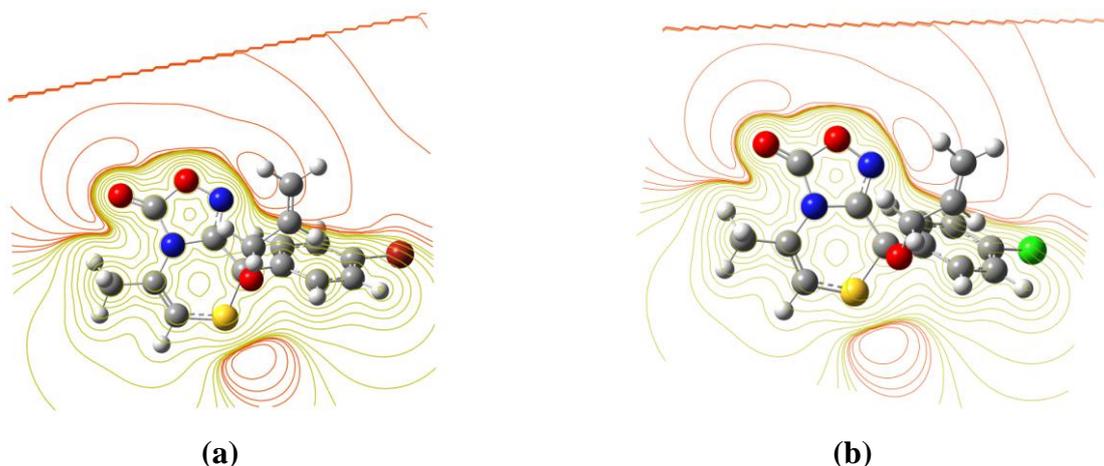


Figura 4.8: Curvas do potencial eletrostático para as moléculas 13a (a) e 13b (b). Observe que a alteração do átomo na posição X=Br para X=Cl, não alterou qualitativamente em nada na concentração de carga das moléculas que possuem a mesma cadeia lateral R, independentemente da atividade biológica. O potencial mostrado na figura corresponde ao corte no plano $z = 0$. Esse foi definido a partir do plano formado pelos átomos 16, 18 e 19.

Com o estudo das curvas de potencial eletrostático observamos que a alteração do átomo na posição X=Br para X=Cl, não altera qualitativamente a concentração de carga das moléculas que possuem a mesma cadeia lateral R. Isso se deve à diferença de eletronegatividade entre o bromo e o cloro ser muito pequena. Mesmo através da análise das curvas no plano $z = 0$ não conseguimos separar as moléculas entre ativas e inativas. Com base em trabalhos anteriores [5], começamos a analisar não as curvas num determinado corte na direção z , mas o *alcance máximo do potencial eletrostático* – distância máxima ao plano perpendicular ao corpo da molécula em que um determinado potencial é observado.

Devido ao grande número de variações nas cadeias laterais, verificamos que poderíamos dividi-las em grupos com características semelhantes nas mesmas, a fim de facilitar nossa análise, como realizado em trabalhos anteriores [5]. Assumimos oito grupos (**Tabelas 4.4 – 4.11**): (i) os grupos A1 e B1 resultam da adição de um grupo CH_2 nas moléculas; (ii) os grupos A2 e B2 resultam da adição de três grupos CH_2 nas moléculas; (iii) os grupos A3 e B3 resultam da modificação de um grupo $(\text{CH}_3)_2$ por um grupo $=\text{CH}_2$ na molécula; (iv) e finalmente os grupos A4 e B4 são as moléculas que não apresentavam características comuns se comparadas às anteriores.

Tabela 4.4: Informação estrutural das moléculas do grupo A1 e suas respectivas atividades biológicas (quanto menor o valor do EC₅₀ mais ativa é a molécula). Note que a diferença entre as moléculas resume-se na adição de um grupo CH₂ na cadeia lateral R.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM) ^[1]
04a	Br	CH ₂ CH ₃	0.04
05a	Br	(CH ₂) ₂ CH ₃	0.41
06a	Br	(CH ₂) ₃ CH ₃	1.02
07a	Br	(CH ₂) ₄ CH ₃	
08a	Br	(CH ₂) ₅ CH ₃	0.83

Tabela 4.5: Informação estrutural das moléculas do grupo A2 e suas respectivas atividades biológicas (quanto menor o valor do EC₅₀ mais ativa é a molécula). Note que a diferença entre as moléculas resume-se na adição de três grupos CH₂ na cadeia lateral R.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM) ^[1]
09a	Br	(CH ₂) ₈ CH ₃	0.35
10a	Br	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	0.13
11a	Br	(CH ₂) ₁₄ CH ₃	0.42

Tabela 4.6: Informação estrutural das moléculas do grupo A3 e suas respectivas atividades biológicas (quanto menor o valor do EC₅₀ mais ativa é a molécula). Note que a diferença entre as moléculas resume-se na substituição de um grupo (CH₃)₂ por um grupo =CH₂ na cadeia lateral R.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM) ^[1]
03a	Br	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0.31
13a	Br	CH ₂ CH=CH ₂	0.55

Tabela 4.7: Informação estrutural das moléculas do grupo A4 e suas respectivas atividades biológicas (quanto menor o valor do EC₅₀ mais ativa é a molécula). Note que as moléculas dessa tabela não apresentavam características comuns na cadeia lateral R se comparadas às anteriores.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM) ^[1]
01a	Br	H	0.32
02a	Br	CH ₃	
12a	Br	CH(CH ₃) ₂	0.27

Tabela 4.8: Informação estrutural das moléculas do grupo B1 e suas respectivas atividades biológicas (quanto menor o valor do EC₅₀ mais ativa é a molécula). Note que a diferença entre as moléculas resume-se na adição de um grupo CH₂ na cadeia lateral R.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM) ^[1]
04b	Cl	CH ₂ CH ₃	0.27
05b	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃	0.89
06b	Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃	1.85
07b	Cl	(CH ₂) ₄ CH ₃	
08b	Cl	(CH ₂) ₅ CH ₃	0.64

Tabela 4.9: Informação estrutural das moléculas do grupo B2 e suas respectivas atividades biológicas (quanto menor o valor do EC₅₀ mais ativa é a molécula). Note que a diferença entre as moléculas resume-se na adição de três grupos CH₂ na cadeia lateral R.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM) ^[1]
09b	Cl	(CH ₂) ₈ CH ₃	0.79
10b	Cl	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	0.87
11b	Cl	(CH ₂) ₁₄ CH ₃	1.13

Tabela 4.10: Informação estrutural das moléculas do grupo B3 e suas respectivas atividades biológicas (quanto menor o valor do EC₅₀ mais ativa é a molécula). Note que a diferença entre as moléculas resume-se na substituição de um grupo (CH₃)₂ por um grupo =CH₂ na cadeia lateral R.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM) ^[1]
03b	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0.56
13b	Cl	CH ₂ CH=CH ₂	0.37

Tabela 4.11: Informação estrutural das moléculas do grupo B4 e suas respectivas atividades biológicas (quanto menor o valor do EC₅₀ mais ativa é a molécula). Note que as moléculas dessa tabela não apresentavam características comuns na cadeia lateral R se comparadas às anteriores.

Molécula	Radical X	Radical R	Atividade – EC ₅₀ (μM) ^[1]
01b	Cl	H	0.80
02b	Cl	CH ₃	1.54
12b	Cl	CH(CH ₃) ₂	0.22

Como citado anteriormente, as moléculas aqui estudadas não são planares, portanto, não possuem um único plano na direção transversal (z). Para calcular o alcance máximo do potencial, consideramos os mesmos átomos de referência para o plano transversal à molécula (z = 0) – átomos 16, 18 e 19 – e analisamos vários “cortes” perpendiculares ao plano z.

O primeiro grupo a ser estudado está listado na Tabela 4.4. Gostaríamos de destacar que as moléculas 2 (a, b), 3 (a,b), 8 (a, b), 9 (a, b), 11 (a,b), 12 (a, b) e 13 (a, b) não possuem concentrações de carga no sítio 18. Devido a isso analisamos as **Figuras 4.9 a 4.16** somente as modificações no potencial eletrostático nos sítios 19 e 1. Com base nos resultados teóricos mostrados na Figura 4.9 (grupo A1), não conseguimos verificar nenhuma relação das concentrações de carga dos sítios com a atividade das moléculas; o mesmo acontece com os grupos B1, B2 e B4 – Figuras 4.13, 4.14 e 4.16, respectivamente. Analisando os resultados para o grupo A2 – Figura 4.10 – verificamos que com relação ao sítio 19, quanto menor o alcance do potencial eletrostático, menor a atividade das moléculas, já no sítio 1 quanto maior este alcance menor a atividade. Para o grupo A3 (Figura 4.11) também encontramos uma

relação: quanto maior o alcance do potencial eletrostático nos sítios 19 e 1, menor a atividade biológica.

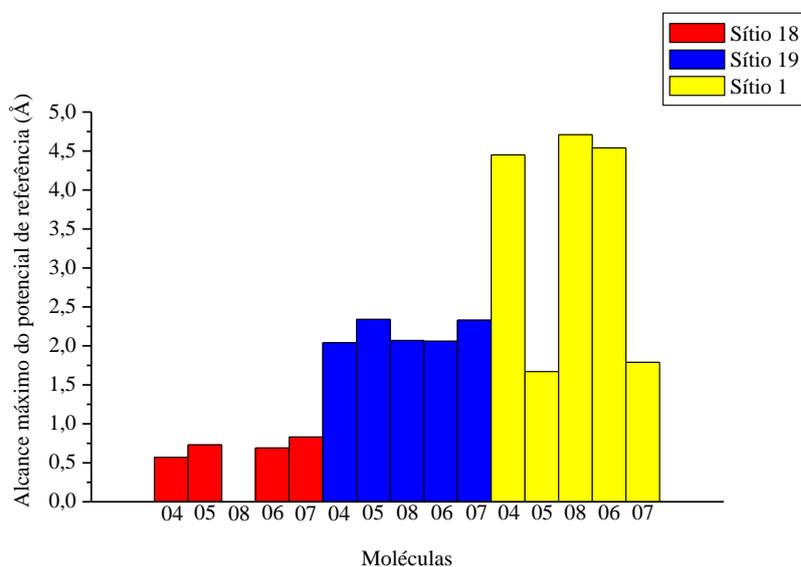


Figura 4.9: Valores das concentrações de carga nos sítios 18, 19 e 1 para o grupo A1 (vide tabela 4.4), em ordem de atividade (mais ativa para menos ativa).

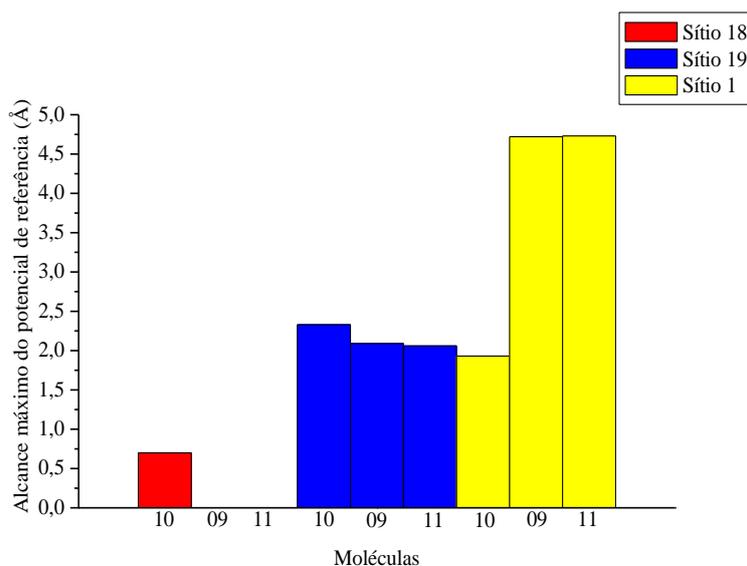


Figura 4.10: Valores das concentrações de carga nos sítios 18, 19 e 1 para o grupo A2 (vide tabela 4.5), em ordem de atividade (mais ativa para menos ativa).

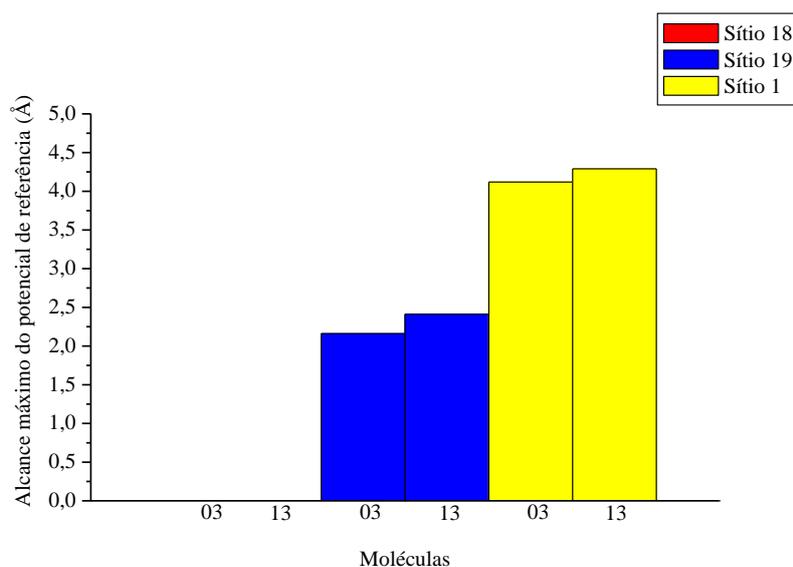


Figura 4.11: Valores das concentrações de carga nos sítios 18, 19 e 1 para o grupo A3 (vide tabela 4.6), em ordem de atividade (mais ativa para menos ativa).

Para o grupo A4 não podemos afirmar se há uma relação entre as concentrações e a atividade anti-hipertensiva das moléculas (Figura 4.12) - a literatura não nos fornece a atividade da molécula 02. Porém, se considerarmos a molécula 02 mais ativa que a molécula 01, verificaremos uma relação onde no sítio 19 quanto maior o alcance do potencial eletrostático menor a atividade biológica; já no sítio 1 quanto menor esse alcance menor também a atividade.

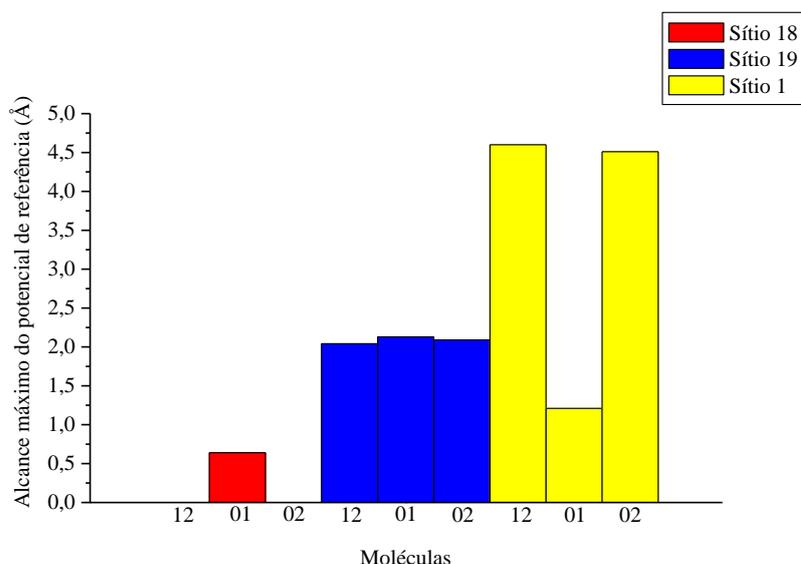


Figura 4.12: Valores das concentrações de carga nos sítios 18, 19 e 1 para o grupo A4 (vide tabela 4.7), em ordem de atividade (mais ativa para menos ativa).

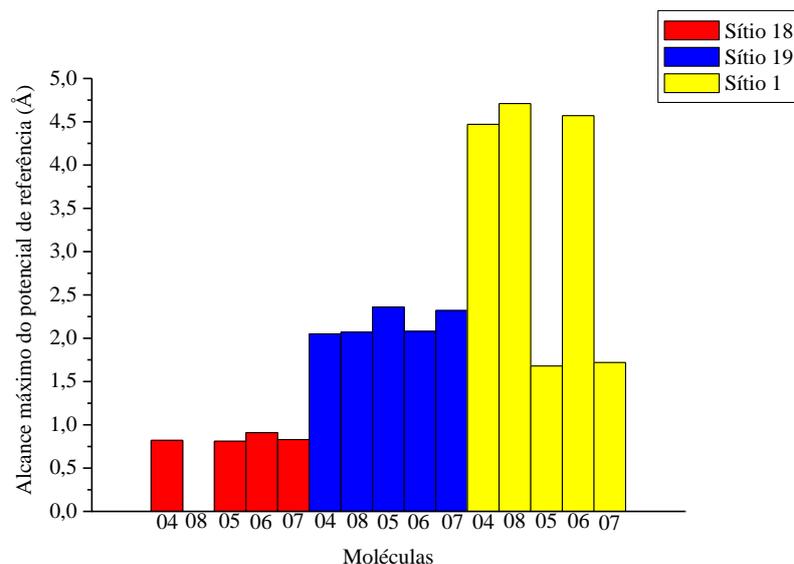


Figura 4.13: Valores das concentrações de carga nos sítios 18, 19 e 1 para o grupo B1 (vide tabela 4.8), em ordem de atividade (mais ativa para menos ativa).

Para finalizar o estudo do alcance máximo do potencial, analisando o grupo B3 – Figura 4.15 –, encontramos uma relação em que quanto menores as concentrações nos sítios 19 e 1 menor a atividade biológica das moléculas.

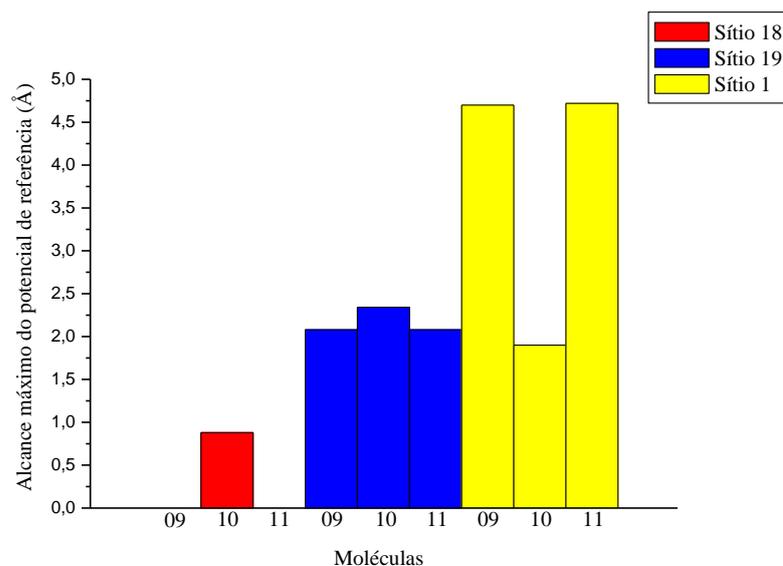


Figura 4.14: Valores das concentrações de carga nos sítios 18, 19 e 1 para o grupo B2 (vide tabela 4.9), em ordem de atividade (mais ativa para menos ativa).

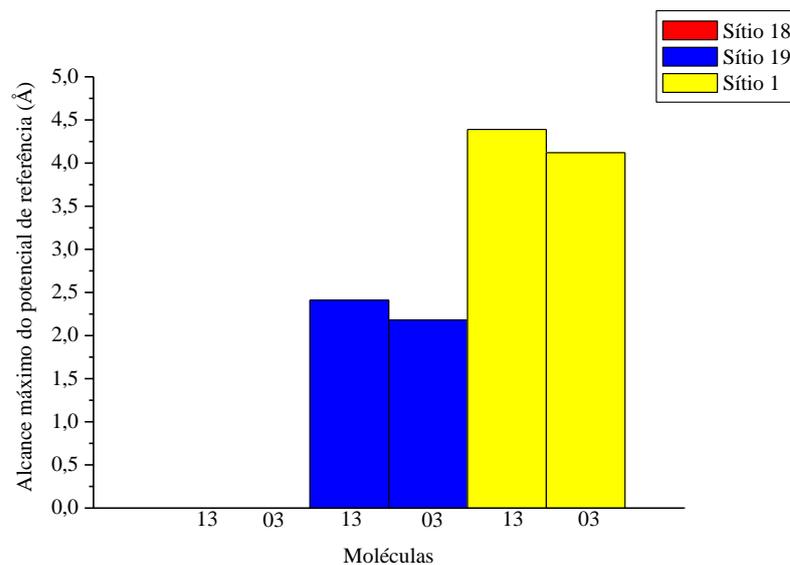


Figura 4.15: Valores das concentrações de carga nos sítios 18, 19 e 1 para o grupo B3 (vide tabela 4.10), em ordem de atividade (mais ativa para menos ativa).

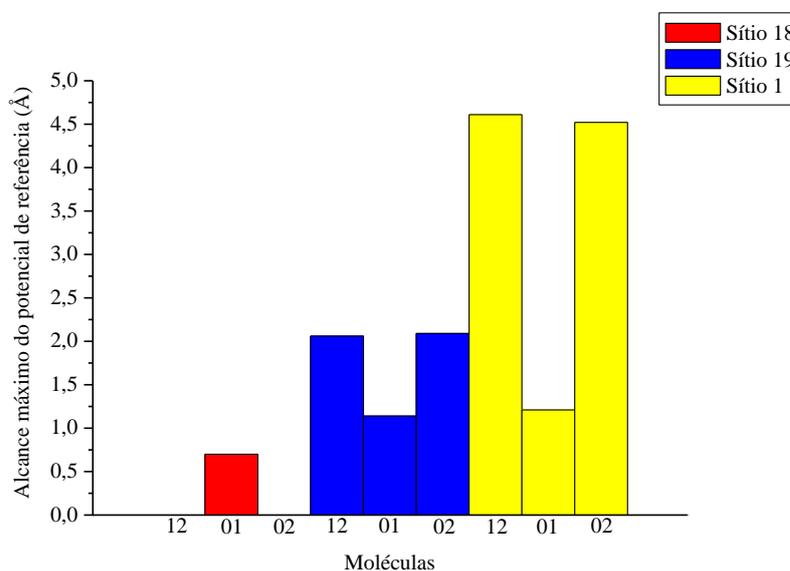


Figura 4.16: Valores das concentrações de carga nos sítios 18, 19 e 1 para o grupo B4 (vide tabela 4.11), em ordem de atividade (mais ativa para menos ativa).

Com este estudo, podemos concluir que, diferentemente de alguns trabalhos [6], a análise do potencial eletrostático - e de seu alcance máximo - pode ser indicadora da região a ser utilizada para a análise da relação estrutura-atividade. Entretanto, devido à grande variedade de fármacos numa mesma classe gerando mudanças sutis em sua distribuição de

cargas, esse não deve ser considerado como um indicador numa análise do tipo Relação Estrutura Atividade Qualitativa (QSAR).

4.2 Cálculo da Metodologia dos Índices Eletrônicos (MIE)

Com a busca conformacional realizada e com os dados da estrutura eletrônica (energias e autoestados) já coletados para o mínimo global, realizamos o cálculo dos parâmetros utilizados na MIE (capítulo 3, seção 3.1). Como já citado em trabalhos anteriores [4] uma dificuldade desta metodologia é localizar a região, ou as regiões, que podem nos fornecer as melhores regras - o melhor padrão - de identificação da atividade biológica com relação aos parâmetros Δ e η . Em trabalhos anteriores utilizando a MIE os autores indicam alguns caminhos para iniciarmos a busca da região mais adequada. Essas regiões podem ser, por exemplo, a região de maior densidade de carga, da maior localização dos orbitais HOMO ou LUMO, da região de maior ordem de ligação, etc. Independentemente de qualquer uma das opções anteriormente citadas, coletamos os dados para os índices Δ e η na região considerada “corpo da molécula” (**Figura 4.17**) em nossos estudos, já que verificamos através da análise das curvas de potencial eletrostático que essa seria a região mais influenciada pela inclusão de diferentes cadeias laterais.

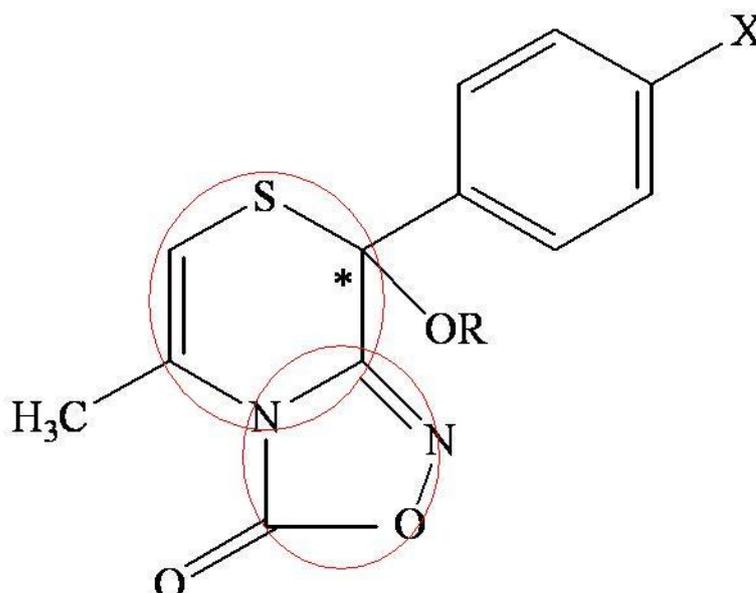


Figura 4.17: Região utilizada para o cálculo da LDOS. Os valores da LDOS são base de um índice da MIE.

Como é indicado por essa metodologia, inicialmente analisamos a densidade local de estado (LDOS – capítulo 3, seção 3.1). Desta análise temos a distribuição espacial da contribuição de uma dada região para os níveis de energia da molécula. Segundo trabalhos anteriores [7] o parâmetro Δ não se mostrou adequado para o conjunto de compostos estudados mesmo quando conjugado a η . Já o parâmetro η se mostrou um bom descritor da atividade biológica. Analisamos então os dois parâmetros: Δ , associado à diferença de energia entre HOMO e HOMO - 1 e LUMO e LUMO + 1; e η , associado à diferença dos valores das LDOS entre esses orbitais. Os valores calculados para esses estão indicados nas **Tabelas 4.12 e 4.13**, no qual as moléculas foram separadas em 2 grupos: (i) primeiro grupo, moléculas que possuem Br na posição X; e (ii) segundo grupo, moléculas que possuem Cl na posição X.

Tabela 4.12: Parâmetros Δ e η da MIE obtidos com os cálculos AM1 e BLYP. A letra H indica (HOMO e HOMO - 1) e a letra L indica (LUMO e LUMO + 1). A letra a das moléculas indica que elas possuem Br na cadeia lateral X.

Molécula	ΔH (eV)		ηH		ΔL (eV)		ηL	
	AM1	BLYP	AM1	BLYP	AM1	BLYP	AM1	BLYP
01a	1,28	0,93	1,80	1,14	0,16	0,25	-0,30	-0,44
02a	1,23	0,93	1,73	1,26	0,41	0,19	1,26	-1,41
03a	1,23	0,93	1,72	1,26	0,41	0,19	0,39	-1,43
04a	1,28	0,98	1,82	1,25	0,19	0,35	-1,43	-1,10
05a	1,42	1,14	1,69	0,81	0,30	0,22	-0,06	0,68
06a	1,28	1,01	1,82	1,24	0,19	0,35	-1,43	-1,07
07a	1,42	1,14	1,69	0,79	0,30	0,22	-0,06	0,72
08a	1,23	0,93	1,72	1,25	0,44	0,19	0,41	-1,41
09a	1,23	0,93	1,72	1,25	0,44	0,19	0,40	-1,40
10a	1,42	1,14	1,69	0,79	0,30	0,22	-0,06	0,71
11a	1,23	0,93	1,72	1,25	0,44	0,19	0,40	-1,40
12a	1,23	0,93	1,71	1,25	0,41	0,22	0,39	-1,49
13a	1,12	0,84	1,72	1,29	0,38	0,27	0,25	-1,42

Tabela 4.13: Parâmetros Δ e η da MIE obtidos com os cálculos AM1 e BLYP. A letra H indica (HOMO e HOMO - 1) e a letra L indica (LUMO e LUMO + 1). A letra b das moléculas indica que elas possuem Cl na cadeia lateral X.

Molécula	ΔH (eV)		ηH		ΔL (eV)		ηL	
	AM1	BLYP	AM1	BLYP	AM1	BLYP	AM1	BLYP
01b	1,28	0,98	1,79	1,04	0,19	0,25	-0,61	-0,53
02b	1,20	1,01	1,71	1,22	0,40	0,22	0,30	-1,40
03b	1,20	1,01	1,71	1,23	0,41	0,22	0,30	-1,42
04b	1,27	1,06	1,81	1,15	0,25	0,38	-1,52	-1,19
05b	1,42	1,17	1,68	0,66	0,30	0,19	-0,37	0,56
06b	1,28	1,06	1,81	1,16	0,25	0,35	-1,51	-1,17
07b	1,42	1,17	1,67	0,66	0,30	0,22	-0,37	0,61
08b	1,23	1,01	1,71	1,23	0,41	0,22	0,31	-1,40
09b	1,23	1,01	1,71	1,22	0,44	0,22	0,31	-1,41
10b	1,42	1,17	1,67	0,67	0,30	0,19	-0,37	0,60
11b	1,23	1,01	1,71	1,23	0,40	0,22	0,31	-1,41
12b	1,23	1,01	1,70	1,23	0,41	0,25	0,29	-1,49
13b	1,12	0,90	1,71	1,28	0,41	0,30	0,17	-1,40

Prosseguindo com a análise da MIE, construímos regras para classificar as moléculas em ativas e inativas e comparar os resultados com os experimentais. As regras podem ser melhor sumarizadas com o emprego de Tabelas Booleanas, construídas a partir das Tabelas 4.12 e 4.13, que podem ser assim enunciadas:

Valores Críticos dos cálculos AM1 (Tabela 4.12):

$$\Delta H \leq 1,28 (+); \Delta H > 1,28 (-)$$

$$\Delta L \leq 0,41 (+); \Delta L > 0,41 (-)$$

$$\eta H \leq 1,80 (+); \eta H > 1,80 (-)$$

$$\eta L \leq 0,40 (+); \eta L > 0,40 (-)$$

Regras:

Tabela 4.14: Tabela Booleana para classificação da atividade das moléculas (vide Tabela 4.12).

(Δ)	(η)	Atividade
+	+	Ativa
-	-	Inativa
+	-	Inativa
-	+	Ativa

Valores Críticos dos cálculos BLYP (Tabela 4.12):

$$\Delta H \leq 1,01 (+); \Delta H > 1,01 (-)$$

$$\Delta L \leq 0,27 (+); \Delta L > 0,27 (-)$$

$$\eta H \leq 0,81 (+); \eta H > 0,81 (-)$$

$$\eta L \leq 0,67 (+); \eta L > 0,67 (-)$$

Regras:

Tabela 4.15: Tabela Booleana para classificação da atividade das moléculas (vide Tabela 4.12).

(Δ)	(η)	Atividade
+	+	Ativa
-	-	Inativa
+	-	Ativa
-	+	Inativa

Valores Críticos dos cálculos AM1 (Tabela 4.13):

$$\Delta H < 1,28 (+); \Delta H \geq 1,28 (-)$$

$$\Delta L \geq 0,41 (+); \Delta L < 0,41 (-)$$

$$\eta H > 1,80 (+); \eta H \leq 1,80 (-)$$

$$\eta L \leq 0,30 (+); \eta L > 0,30 (-)$$

Regras:

Tabela 4.16: Tabela Booleana para classificação da atividade das moléculas (vide Tabela 4.13).

(Δ)	(η)	Atividade
+	+	Ativa
-	-	Inativa
+	-	Ativa
-	+	Inativa

Valores Críticos dos cálculos BLYP (Tabela 4.13):

$$\Delta H \leq 1,01 (+); \Delta H > 1,01 (-)$$

$$\eta H \geq 1,23 (+); \eta H < 1,23 (-)$$

$$\Delta L > 0,25 (+); \Delta L \leq 0,25 (-)$$

$$\eta L < -1,41 (+); \eta L \geq -1,41 (-)$$

Regras:

Tabela 4.17: Tabela Booleana para classificação da atividade das moléculas (vide Tabela 4.13).

(Δ)	(η)	Atividade
+	+	Ativa
-	-	Inativa
+	-	Inativa
-	+	Ativa

Nessa dissertação, verificamos que análise separada desses parâmetros se mostrou adequada. Para os resultados dos cálculos AM1 – no caso das moléculas contendo Bromo na posição X e cálculos BLYP – moléculas contendo Cloro na posição X o parâmetro η (eta) foi suficiente para a determinação da atividade, já para os resultados dos cálculos BLYP – moléculas contendo Bromo na posição X e cálculos AM1 – moléculas contendo Cloro na posição X foi o parâmetro Δ (delta) que determinou a atividade. Podemos observar isso através dos resultados apresentados nas Tabelas 4.18 – 4.21.

Analisando as Tabelas 4.18 – 4.21, observamos que os padrões obtidos com os dois primeiros orbitais moleculares desocupados (L e L+1) são melhores que os obtidos com os dois últimos orbitais moleculares ocupados (H e H-1); isso também já foi constatado em trabalhos anteriores [4]. Comparando os métodos utilizados com os dados experimentais vimos que o método AM1 (82% de acerto para H e H-1 e 91% de acerto para L e L+1) foi mais eficiente em relação ao método BLYP (64% de acerto para H e H-1 e 82% de acerto para L e L+1) para as moléculas da Tabela 4.12; já para as moléculas da Tabela 4.13 ocorreu o inverso sendo que o método BLYP (83% de acerto para H e H-1 e 92% de acerto para L e L+1) foi mais eficiente que o método AM1 (75% de acerto para H e H-1 e 83% de acerto para L e L+1). Esses valores da porcentagem são considerados apenas para as moléculas com atividade biológica demonstrada experimentalmente [1].

Se considerarmos os resultados obtidos com a MIE para as moléculas sem atividade biológica tabelada poderíamos, utilizando essa metodologia, classificar as moléculas 02a e 07a como ativas e molécula 07b como inativa. Assim, poderíamos indicar qual molécula (ou

moléculas) deveria ser sintetizada antes do processo experimental. Isso poderia ajudar na diminuição dos custos no processo de síntese desses fármacos.

Com relação à utilização do método semi-empírico AM1 e do método BLYP para a determinação dos parâmetros Δ e η verificamos que o método semi-empírico ainda mostra-se como melhor fonte de dados para a MIE. Temos que destacar também o tempo de cálculo: enquanto que com o método semi-empírico em aproximadamente 60 minutos calculamos todas as moléculas, com o funcional BLYP gastamos o mesmo tempo para apenas uma das 26 moléculas analisadas.

Tabela 4.18: Esquema para discriminação entre compostos ativos e inativos. A classificação obtida com a MIE (A - ativo, I - inativo) é contrastada com os dados experimentais (D.E.). A linha sombreada indica os casos onde não houve concordância entre a MIE e os D.E..

Molécula	AM1							
	ΔH (eV)	ηH	MIE	D.E.	ΔL (eV)	ηL	MIE	D.E.
01a	+	+	A	A	+	+	A	A
02a	+	+	A		+	-	I	
03a	+	+	A	A	+	+	A	A
04a	+	-	I	A	+	+	A	A
05a	-	+	A	A	+	+	A	A
06a	+	-	I	I	+	+	A	I
07a	-	+	A		+	+	A	
08a	+	+	A	I	-	-	I	I
09a	+	+	A	A	-	+	A	A
10a	-	+	A	A	+	+	A	A
11a	+	+	A	A	-	+	A	A
12a	+	+	A	A	+	+	A	A
13a	+	+	A	A	+	+	A	A

Tabela 4.19: Esquema para discriminação entre compostos ativos e inativos. A classificação obtida com a MIE (A - ativo, I - inativo) é contrastada com os dados experimentais (D.E.). A linha sombreada indica os casos onde não houve concordância entre a MIE e os D.E..

Molécula	BLYP							
	ΔH (eV)	ηH	MIE	D.E.	ΔL (eV)	ηL	MIE	D.E.
01a	+	-	A	A	+	+	A	A
02a	+	-	A		+	+	A	
03a	+	-	A	A	+	+	A	A
04a	+	-	A	A	-	+	I	A
05a	-	+	I	A	+	-	A	A
06a	+	-	A	I	-	+	I	I
07a	-	+	I		+	-	A	
08a	+	-	A	I	+	+	A	I
09a	+	-	A	A	+	+	A	A
10a	-	+	I	A	+	-	A	A
11a	+	+	A	A	-	+	A	A
12a	+	+	A	A	+	+	A	A
13a	+	+	A	A	+	+	A	A

Tabela 4.20: Esquema para discriminação entre compostos ativos e inativos. A classificação obtida com a MIE (A - ativo, I - inativo) é contrastada com os dados experimentais (D.E.). A linha sombreada indica os casos onde não houve concordância entre a MIE e os D.E..

Molécula	AM1							
	ΔH (eV)	ηH	MIE	D.E.	ΔL (eV)	ηL	MIE	D.E.
01b	-	-	I	I	-	+	I	I
02b	+	-	A	I	-	+	I	I
03b	+	-	A	A	+	+	A	A
04b	+	+	A	A	-	+	I	A
05b	-	-	I	I	-	+	I	I
06b	-	+	I	I	-	+	I	I
07b	-	-	I		-	+	I	
08b	+	-	A	A	+	-	A	A
09b	+	-	A	I	+	-	A	I
10b	-	-	I	I	-	+	I	I
11b	+	-	A	I	-	-	I	I
12b	+	-	A	A	+	+	A	A
13b	+	-	A	A	+	+	A	A

Tabela 4.21: Esquema para discriminação entre compostos ativos e inativos. A classificação obtida com a MIE (A - ativo, I - inativo) é contrastada com os dados experimentais (D.E.). A linha sombreada indica os casos onde não houve concordância entre a MIE e os D.E..

Molécula	BLYP							
	ΔH (eV)	ηH	MIE	D.E.	ΔL (eV)	ηL	MIE	D.E.
01b	+	-	I	I	-	-	I	I
02b	+	-	I	I	-	-	I	I
03b	+	+	A	A	-	+	A	A
04b	-	-	I	A	+	-	I	A
05b	-	-	I	I	-	-	I	I
06b	-	-	I	I	+	-	I	I
07b	-	-	I		-	-	I	
08b	+	+	A	A	-	+	A	A
09b	+	-	I	I	-	-	I	I
10b	-	-	I	I	-	-	I	I
11b	+	+	A	I	-	-	I	I
12b	+	+	A	A	-	+	A	A
13b	+	+	A	A	+	+	A	A

Com base em nossas análises, verificamos que a MIE mostrou-se eficaz no estudo da relação estrutura-atividade, ou seja, na classificação/separação de compostos ativos e inativos.

Esses resultados somam-se às diferentes classes de outros compostos já estudados [8-14] totalizando mais de 2000 compostos onde os mesmos descritores da MIE mostraram-se eficientes na classificação biológica.

4.3 Referências

- [1] R. Budriesi, *et al*, *J. Med. Chem.*, 48, 2445 (2005);
- [2] <http://cccbdb.nist.gov/default.htm> (NIST) - acesso 10/2008;
- [3] S.O. Dantas, F.C. Lavarda, D.S. Galvão e B. Laks, *J.Mol.Struct (THEOCHEM)*, 253, 319 (1992);
- [4] F. Sato, *Estudo da Estrutura-Atividade das Esterilquinolinas e Tetraciclinas Através de Descritores Quânticos*, Dissertação de Mestrado, UNICAMP, Campinas, Fevereiro de 2003;
- [5] A. C. M. Carvalho, *Investigação de Geometria de Análogos Aza Elipcinas e Algumas de suas Propriedades Eletrônicas*, Dissertação de Mestrado, UNICAMP, Campinas, Março de 2000;
- [6] K. J. Schleifer, E. Tot, *J. Computer Aided Mol. Des.*, 14, 427 (2000);
- [7] L. L. E. Santos, *Aplicação de Métodos Semiempíricos ao Estudo da Estrutura Eletrônica de Compostos Bioativos*, Tese de Doutorado, UNICAMP, Campinas, Agosto de 2001;
- [8] Vendrame, R., Braga, R.S., Takahata, Y. e Galvão, D.S., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 539, 253(2001);
- [9] Vendrame, R., Braga, R.S., Takahata, Y. e Galvão, D.S., *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 39, 1094(1999);
- [10] Santo, L.L.E. e Galvão, D.S., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 464, 273(1999);
- [11] Mazzali, L.L. e Galvão, D.S., *J. Chem. Phys. B* – submetido;
- [12] Braga, R.S., Vendrame, R. e Galvão, D.S., *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* 40, 1377(2000);
- [13] Cyrillo, M. e Galvão, D.S., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 464, 267(1999);
- [14] Vendrame, R., Braga, R.S., Takahata, Y., Galvão, D.S., *J. Mol. Struct (THEOCHEM)*, 529, 253(2001).

Conclusões

Nessa dissertação analisamos 26 moléculas análogas do diltiazem pertencentes a um grupo derivado do 8-aryl-8-hydroxy-5-methyl-8H-[1,4]thiazino[3,4-c][1,2,4] oxadiazol-3-one. Realizamos um estudo da relação estrutura-atividade entre suas propriedades eletrônicas e sua atividade anti-hipertensiva, utilizando a Metodologia dos Índices Eletrônicos (MIE).

Devido à ausência de dados experimentais sobre a geometria dessas moléculas, utilizamos os métodos de química quântica - AM1 e B3LYP - para gerar dados referentes às geometrias do estado fundamental. Efetivamos também cálculos de frequência das moléculas utilizando os mesmos métodos de química quântica supracitados (AM1 e B3LYP). Assim, garantimos que nossas análises das propriedades eletrônicas e da relação estrutura-atividade estavam baseadas em conformeros que se encontravam no mínimo global de energia. Para determinar as propriedades eletrônicas e que seriam analisadas via MIE, utilizamos o método semi-empírico AM1 e o funcional de densidade BLYP na base 6-31G(d,p).

Num primeiro momento, analisamos as possíveis mudanças conformacionais causadas pela presença de diferentes grupos nas posições X e R. Após essa análise concluímos que a inclusão dos átomos Br ou Cl na posição X provoca pouquíssimas modificações nos comprimentos de ligação do corpo da molécula. Por outro lado, a inclusão da cadeia lateral R provoca alterações mais significativas na estrutura dessas moléculas.

Após a análise da geometria, voltamos nossa atenção às propriedades eletrônicas. Como primeiro índice eletrônico, analisamos os resultados teóricos para o momento de dipolo. Verificamos que tanto seu valor em módulo como sua direção, não nos fornecem informações suficientes para distinguirmos as moléculas entre ativas e inativas.

Outros índices eletrônicos analisados são as curvas de potencial eletrostático e o alcance desse potencial em determinados sítios do “esqueleto da molécula”.

Com relação às curvas de potencial eletrostático conclui-se que há uma maior modificação na distribuição das cargas nos sítios 1, 18 e 19 devido às modificações da cadeia lateral R. Já com relação ao alcance do potencial eletrostático, verificamos que a análise das 26 moléculas como um único grupo não mostrou-se eficiente para a determinação de uma correlação entre a atividade biológica e esta propriedade eletrônica. Entretanto, dividindo as

moléculas em subgrupos com cadeias laterais semelhantes, conseguimos estabelecer algumas correlações que podem diferenciar as entre ativas e inativas.

Após o estudo do alcance do potencial eletrostático dos oito subgrupos estabelecidos, conclui-se que, apesar das modificações nas concentrações de cargas nos sítios 1 e 19 não representarem uma regra geral para a relação estrutura-atividade, elas seriam um indicativo das regiões onde uma análise QSAR poderia ser realizada.

Como última análise, estudamos a correlação entre atividade biológica com os índices estabelecidos pela MIE. A MIE apresentou uma boa concordância com padrões de atividade biológica experimentais, o que possibilitaria uma exploração rápida e eficaz de moléculas biologicamente ativas durante processos de síntese desses fármacos. A maior dificuldade nesse método está na determinação da região adequada para o cálculo da LDOS. Como foi descrito nessa dissertação, os resultados para as LDOS são a base para a determinação do índice η , que nos fornecesse um bom padrão para classificação entre moléculas ativas e inativas. Em nosso caso, utilizamos os resultados preliminares sobre o potencial eletrostático e seu alcance para identificar a região de interesse para o cálculo da LDOS.

Com a determinação dos índices Δ (associado à diferença de energia entre HOMO e HOMO - 1 e LUMO e LUMO + 1) e η (associado à diferença de intensidade entre esses orbitais), pudemos separar as moléculas entre ativas e inativas. Como já citado nessa dissertação, verificamos que análise separada dos parâmetros η e Δ gerou uma descrição satisfatória da atividade biológica. Com base em nossos resultados teóricos verificamos que os padrões para os índices Δ e η obtidos com os dois primeiros orbitais moleculares desocupados (L e L+1) são melhores descritores que os obtidos com os dois últimos orbitais moleculares ocupados (H e H-1).

Comparando os métodos utilizados com os dados experimentais vimos que o método AM1 foi mais eficiente que o funcional BLYP na determinação qualitativa da atividade biológica. Para o caso das moléculas que apresentavam o átomo de bromo na posição X, o método AM1 apresentou 82% de acerto para H e H-1 e 91% de acerto para L e L+1. Já o método BLYP apresentou 64% de acerto para H e H-1 e 82% de acerto para L e L+1. Já para as moléculas com o átomo de Cloro na posição X ocorreu o inverso, sendo o funcional BLYP mais eficiente na determinação da atividade biológica que o método semi-empírico AM1: 83% de acerto para H e H-1 e 92% de acerto para L e L+1 (BLYP); 75% de acerto para H e H-1 e 83% de acerto para L e L+1 (AM1). Esses valores da porcentagem são considerados apenas para as moléculas com atividade biológica demonstrada experimentalmente.

Se considerarmos os resultados obtidos com a MIE para as moléculas sem atividade biológica tabelada poderíamos, utilizando essa metodologia, classificar as moléculas 02a e 07a como ativas e molécula 07b como inativa. Assim, poderíamos indicar qual molécula (ou moléculas) deveria ser sintetizada antes do processo experimental. Isso poderia ajudar na diminuição dos custos no processo de síntese desses fármacos.

Com relação à utilização do método semi-empírico AM1 e do método BLYP para a determinação dos parâmetros Δ e η verificamos que o método semi-empírico ainda mostra-se como melhor fonte de dados para a MIE. Temos que destacar também o tempo de cálculo: enquanto que com o método semi-empírico em aproximadamente 60 minutos calculamos todas as moléculas, com o funcional BLYP gastamos o mesmo tempo para apenas uma das 26 moléculas analisadas.

Com base em nossas análises, podemos concluir que a MIE continua sendo uma metodologia eficaz no estudo da relação estrutura-atividade, ou seja, na classificação/separação de compostos ativos e inativos.

Esses resultados somam-se às diferentes classes de outros compostos já estudados totalizando mais de 2000 compostos onde os mesmos descritores da MIE mostraram-se eficientes na classificação biológica. Entretanto, um estudo mais detalhado da importância desses dois índices na determinação da atividade biológica ainda se faz necessário.

Concluimos também que a utilização de um método semi-empírico em substituição a um método mais sofisticado (no nosso caso os funcionais B3LYP e BLYP) não invalida os resultados; sendo, em geral, o percentual de acerto superior aos resultados obtidos com o funcional BLYP.

Como perspectivas futuras, podemos citar a conclusão do estudo de todas as 38 moléculas sintetizadas por Budriesi e colaboradores. Temos interesse também de entender as diferenças encontradas entre os resultados para os índices Δ e η calculados via método semi-empírico e funcional de densidade.

Produção Científica

1. Resumos publicados em anais de congressos:

- (a) BATISTA, F. A. S.; CARVALHO, A. C. M.. *Estudo da relação estrutura-atividade de bloqueadores de canal de cálcio tipo L*. XXXI Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada (2008), Águas de Lindóia – SP.
- (b) BATISTA, F. A. S.; GRASSI, M.; CARVALHO, A. C. M.. *Estudo da relação estrutura-atividade de bloqueadores de canal de cálcio tipo L*. XI Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica (2008), Uberlândia – MG.
- (c) BATISTA, F. A. S.; REIS, M. J.; MANZANARES, R. D.; CUSTODIO, R.; CARVALHO, A. C. M.. *Conformational Analysis of Topological Defects in Carbon and BxNyCz Nanostructures*. 18º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais (2008), Porto de Galinhas – PE.
- (d) GRASSI, M.; PAIVA, T. D.; CARVALHO, A. C. M.; BATISTA, F. A. S.. *Polarizabilidade de Nanotubos BN em meio aquoso*. 18º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais (2008), Porto de Galinhas – PE.

2. Trabalhos completos publicados em anais de congressos:

- (a) BATISTA, F. A. S.; REIS, M. J.; MANZANARES, R. D.; CUSTODIO, R.; CARVALHO, A. C. M.. *Conformational Analysis of Topological Defects in Carbon and BxNyCz Nanostructures*. 18º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais (2008), Porto de Galinhas – PE. Vol. Único. Págs. 10786-10795.
- (b) GRASSI, M.; PAIVA, T. D.; CARVALHO, A. C. M.; BATISTA, F. A. S.. *Polarizabilidade de Nanotubos BN em meio aquoso*. 18º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais (2008), Porto de Galinhas – PE. Vol. Único. Págs. 10796-10805.